

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Mortalidad asociada a diabetes. Cohorte Nedices**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Mónica Álvarez González**

Directores

**Félix Bermejo Pareja  
Saturio Vega Quiroga  
Montserrat Lázaro del Nogal**

**Madrid, 2017**

© Mónica Álvarez González, 2016

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN**  
**CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL:**  
**MORTALIDAD ASOCIADA A DIABETES. COHORTE**  
**NEDICES**

Presentada por: **Mónica Álvarez González**  
para optar al grado de doctor  
por la Universidad Complutense de Madrid

Madrid, 2016



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN**  
**CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL:**  
**MORTALIDAD ASOCIADA A DIABETES. COHORTE**  
**NEDICES**

Presentada por: **Mónica Álvarez González**  
para optar al grado de doctor  
por la Universidad Complutense de Madrid

**BAJO LA DIRECCIÓN DE:**  
**FÉLIX BERMEJO PAREJA**  
**SATURIO VEGA QUIROGA**  
**MONTSERRAT LÁZARO DEL NOGAL**

Madrid, 2016





El que suscribe, Dr. Félix Bermejo Pareja, neurólogo jubilado, anterior jefe del Servicio de Neurología del Hospital 12 de Octubre, de Madrid, certifica que el presente trabajo para optar al título de Doctor, ha sido elaborado por D<sup>a</sup> Mónica Álvarez González, cuyo título es “Mortalidad asociada a diabetes. Cohorte NEDICES”, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión, reúne todos los requisitos para su evaluación.

Madrid, a 15 de abril de 2016

FDO.: Dr. Félix Bermejo Pareja





El que suscribe, Dr. Saturio Vega Quiroga, médico jubilado de Atención Primaria de Arévalo, Ávila (Sanidad de Castilla y León, SACYL), certifica que el presente trabajo para optar al título de Doctor, ha sido elaborado por D<sup>a</sup> Mónica Álvarez González, cuyo título es “Mortalidad asociada a diabetes. Cohorte NEDICES”, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión, reúne todos los requisitos para su evaluación.

Madrid, a 15 de abril de 2016

FDO.: Dr. Saturio Vega Quiroga







La que suscribe, Dra. Montserrat Lázaro del Nogal, geriatra del hospital Clínico de Madrid y profesora asociada de la Universidad Complutense de Madrid, certifica que el presente trabajo para optar al título de Doctor, ha sido elaborado por D<sup>a</sup> Mónica Álvarez González, cuyo título es “Mortalidad asociada a diabetes. Cohorte NEDICES”, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión, reúne todos los requisitos para su evaluación.

Madrid, a 15 de abril de 2016

FDO.: Dra. Montserrat Lázaro del Nogal



## DEDICATORIA

*“A mi querido padre”*

Siempre presente en mí, por inculcarme los valores más importantes que pueden formar a una persona, y que yo trato de transmitir a mis hijos, por haber confiado siempre en mí, por haber sembrado tantas cosas buenas a lo largo de su vida, y por echarme tanto de menos. Sé que me acompaña desde el cielo.



## **AGRADECIMIENTOS**

Mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis. Al Doctor D. Félix Bermejo Pareja, por poner a mi disposición el gran estudio NEDICES, liderado por él durante años, por el tiempo empleado en ayudarme con sus correcciones y consejos. Al Doctor D. Saturio Vega Quiroga por su cercanía, cariño, su preocupación, su constancia, y ser él quien me brindó la oportunidad de iniciar esta tesis. A la Dra. Dña Montserrat Lázaro del Nogal, tutora también, por su amabilidad y accesibilidad, y facilitarme todo tipo de trámite burocrático en todo este proceso. Todos ellos, admirables como personas, profesionales, y apasionados de la investigación. Un privilegio conocerles.

A todos aquellos compañeros y amigos que me han animado para no desistir en la elaboración de esta tesis.

A Eva, quien no ha dudado en ayudarme en cualquier cosa que tuviera que ver con la elaboración de esta tesis.

A Angélica, por estar siempre a mi lado, en los momentos más felices de mi vida y en los más duros. Mi consejera, mi amiga, ejemplo a seguir como persona y como profesional.

A Laura, por su bondad, humildad, su alegría, su amistad, por transmitir su energía tan positiva. Sin ella no hubiera sido posible finalizar este trabajo.

A mi madre y a mis suegros, por ayudarnos con la infraestructura familiar y estar siempre pendientes de nosotros.

Al motor de mi vida, Adriana, Millán y Martín, mis hijos, gracias por ayudarme siempre con vuestra sonrisa llenando mi vida de la más plena felicidad.

A mi compañero de viaje, mi marido, José Ángel, por apoyarme y estar siempre conmigo.







# **I. ÍNDICE**



I.	ÍNDICE.....	17
	ÍNDICE DE TABLAS .....	22
	ÍNDICE DE FIGURAS .....	24
II.	INTRODUCCIÓN .....	27
1.	JUSTIFICACIÓN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS POBLACIONALES EN EL ANCIANO .....	29
1.1	Generalidades .....	29
1.2	Estudios poblacionales en el anciano.....	30
1.2.1	Internacionales.....	30
1.2.2	Españoles.....	33
2.	CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL ANCIANO .....	35
2.1	Dimensión del problema .....	35
2.2	Diabetes en el anciano .....	36
3.	ESTUDIOS POBLACIONALES DE PREVALENCIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES DIABÉTICOS ANCIANOS .....	40
3.1	Prevalencia en diabéticos ancianos.....	40
3.2	Mortalidad atribuible a la diabetes en ancianos.....	44
4.	VALIDEZ Y FIABILIDAD DE LOS DIAGNÓSTICOS REFERIDOS .....	50
5.	DIAGNÓSTICO DE DIABETES REFERIDA .....	51
6.	ESTUDIO NEDICES.....	54
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	57
1.	HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....	59
2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO.....	59
IV.	POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	61
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	63
2.	POBLACIÓN ESTUDIADA.....	64
2.1	Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones .....	64
2.2	Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional.....	66
2.3	Criterios de selección .....	67
3.	METODOLOGÍA GENERAL DEL ESTUDIO .....	67
4.	FASES DEL ESTUDIO .....	69
4.1	Fase I.....	69
4.2	Fase II.....	72
5.	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS .....	78
6.	CUESTIONARIOS DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN .....	78
7.	EQUIPO INVESTIGADOR .....	81
7.1	Aprendizaje y entrenamiento de miembros del equipo .....	82

8. CONTROL DE CALIDAD .....	82
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	83
10. AYUDAS RECIBIDAS POR EL ESTUDIO NEDICES .....	83
11. MIEMBROS DEL ESTUDIO NEDICES .....	84
12. REGISTRO DE MORTALIDAD .....	84
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	85
14. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	88
V. RESULTADOS .....	91
1. RESULTADOS GENERALES.....	93
2. POBLACIÓN DIABÉTICA .....	97
2.1 Diabéticos por área .....	98
2.2 Diabéticos por sexo y área .....	98
2.3 Diabéticos por grupos de edad .....	99
2.4 Diabéticos por grupos de edad y sexo .....	99
2.5 Duración de la diabetes.....	100
2.6 Salud subjetiva .....	101
2.7 Nivel cultural .....	101
2.8 Diabetes y consumo de fármacos .....	102
2.9 Diabetes y morbilidad .....	102
2.10 Hábito alcohólico y tabáquico.....	104
2.11 Tratamiento de la diabetes .....	104
2.12 Glucemia al azar .....	105
3. MORTALIDAD EN LA COHORTE Y EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA.....	106
3.1 Mortalidad general en la cohorte .....	106
3.2 Mortalidad en la población diabética .....	107
4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	109
4.1 Curvas de Kaplan Meier .....	109
4.2 Regresión de Cox.....	139
4.2.1 Riesgo de muerte asociado a diabetes.....	139
VI. DISCUSIÓN.....	151
1. INTRODUCCIÓN .....	153
2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO .....	154
3. POBLACIÓN.....	155
4. INSTRUMENTOS .....	157
5. RESULTADOS .....	161
5.1 Prevalencia de la diabetes mellitus.....	161

5.2 Mortalidad asociada con diabetes .....	165
5.2.1 Supervivencia en las personas con diabetes.....	165
5.2.2 Mortalidad asociada a DM en la cohorte NEDICES y resultados en el contexto de la literatura.....	167
6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	180
7. IMPLICACIONES EN LA INVESTIGACIÓN .....	184
VII. CONCLUSIONES .....	187
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	191
IX. ANEXOS .....	227
PUBLICACIONES RELACIONADAS DE LA COHORTE NEDICES.....	229
ABREVIATURAS.....	231
X. RESUMEN .....	233
XI. SUMMARY .....	245

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> Principales estudios de cohortes con datos de salud en ancianos*	32
<b>TABLA 2.</b> Principales estudios poblacionales con datos de salud en ancianos	34
<b>TABLA 3.</b> Estudios poblacionales que incluyen pacientes diabéticos ≥65 años.	42
<b>TABLA 4.</b> Estudios de prevalencia de diabetes en España.	43
<b>TABLA 5.</b> Estudios recientes de mortalidad en pacientes diabéticos	48
<b>TABLA 6.</b> Estudios poblacionales de variables asociadas a la mortalidad en pacientes ancianos diabéticos	49
<b>TABLA 7.</b> Estudios de mortalidad asociada a la diabetes en pacientes ancianos según edad ...	49
<b>TABLA 8.</b> Protocolos de la Fase I. Corte basal. Cuestionario (cara a cara)	71
<b>TABLA 9.</b> Protocolos de la Fase I. Corte basal. A. Minicuestionario enviado por correo. B. Cuestionario Médico de Familia. C. Cuestionario de fallecimiento	72
<b>TABLA 10.</b> Cuestionario de Actividades Funcionales (FAQ de Pfeffer, 1982)	75
<b>TABLA 11.</b> MMSE – 37 (Adaptación de Folstein)	76
<b>TABLA 11. Continuación.</b> MMSE – 37 (Adaptación de Folstein)	77
<b>TABLA 12.</b> Cuestionario sobre diabetes mellitus	80
<b>TABLA 13.</b> Población del corte basal del estudio NEDICES (tres áreas)*	93
<b>TABLA 14.</b> Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área*	94
<b>TABLA 15.</b> Características basales de la muestra	95
<b>TABLA 15. Continuación.</b> Características y descripción de la muestra	96
<b>TABLA 16.</b> Prevalencia de diabéticos por grupos de edad y sexo	100
<b>TABLA 17.</b> Salud percibida entre población diabética y no diabética según género	101
<b>TABLA 18.</b> Patologías prevalentes en la población de estudio y su asociación a la presencia de diabetes	103
<b>TABLA 19.</b> Características de la muestra según sexo y presencia de DM	104
<b>TABLA 20.</b> Muertes en el seguimiento a 13 años por sexo y grupos de edad	107
<b>TABLA 21.</b> Muertes en el seguimiento a 13 años por sexo y presencia de diabetes	108
<b>TABLA 22.</b> Muertes en el seguimiento a 13 años por grupos de edad	108
<b>TABLA 23.</b> PAR% distribuido por grupos de edad	109
<b>TABLA 24.</b> Medias de supervivencia en la población diabética y no diabética	110
<b>TABLA 25.</b> Medias de supervivencia en la población diabética y no diabética según sexo	113
<b>TABLA 26.</b> Medias de supervivencia de la población diabética y no diabética según área y tiempo de seguimiento	122
<b>TABLA 27.</b> Medias de supervivencia según el tiempo de evolución de DM	123
<b>TABLA 28.</b> Medias de supervivencia según área y tiempo de evolución de DM	126
<b>TABLA 29.</b> Medias y medianas de supervivencia según sexo y tiempo de evolución de la DM132	

<b>TABLA 30.</b> Medias y medianas de supervivencia en diabéticos, según tiempo de evolución de DM, sexo y tiempo de seguimiento .....	136
<b>TABLA 31.</b> Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos .....	143
<b>TABLA 32.</b> Modelo final de riesgo de mortalidad en diabéticos estratificado por sexo.....	144
<b>TABLA 33.</b> Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos estratificado por sexo y grupos de edad.....	145
<b>TABLA 33. Continuación.</b> Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos estratificado por sexo y grupos de edad .....	146
<b>TABLA 33. Continuación.</b> Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos estratificado por sexo y grupos de edad .....	147
<b>TABLA 34.</b> Estudios de Mortalidad asociada a DM en diabéticos >60 años .....	177
<b>TABLA 35.</b> Mortalidad en ancianos diabéticos según grupos de edad con HR.....	178



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Localización geográfica de las poblaciones seleccionadas en el estudio NEDICES....	65
<b>FIGURA 2.</b> Diagrama de flujo del corte basal (1994) .....	74
<b>FIGURA 3.</b> Gráfico diabetes y edad .....	97
<b>FIGURA 4.</b> Prevalencia de diabetes mellitus por área .....	98
<b>FIGURA 5.</b> Prevalencia de diabetes mellitus por sexo y área .....	99
<b>FIGURA 6.</b> Patologías más prevalentes en la cohorte NEDICES .....	103
<b>FIGURA 7.</b> Curva de supervivencia a 5 años de la población diabética y no diabética.....	110
<b>FIGURA 8.</b> Curva de Supervivencia a 10 años de la población diabética y no diabética .....	111
<b>FIGURA 9.</b> Curva de Supervivencia a 13 años de la población diabética y no diabética .....	111
<b>FIGURA 10.</b> Curva de supervivencia a 5 años según sexo. A. Hombres. B. Mujeres .....	114
<b>FIGURA 11.</b> Curva de supervivencia a 10 años según sexo. A. Hombres. B. Mujeres .....	115
<b>FIGURA 12.</b> Curva de Supervivencia a 13 años según sexo. A. Hombres. B. Mujeres .....	116
<b>FIGURA 13.</b> Curvas de supervivencia a 5 años según área. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas	117
<b>FIGURA 14.</b> Curvas de supervivencia a 10 años según área. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas .....	119
<b>FIGURA 15.</b> Curvas de supervivencia a 13 años según área. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas .....	120
<b>FIGURA 16.</b> Curva de supervivencia a 5 años según tiempo de evolución de la DM .....	123
<b>FIGURA 17.</b> Curva de supervivencia a 10 años según tiempo de evolución de la DM .....	124
<b>FIGURA 18.</b> Curva de supervivencia a 13 años según tiempo de evolución de la DM .....	124
<b>FIGURA 19.</b> Curvas de supervivencia a 5 años según área y tiempo de evolución de la diabetes mellitus. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas .....	127
<b>FIGURA 20.</b> Curvas de supervivencia a 10 años según área y tiempo de evolución de la diabetes mellitus. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas .....	128
<b>FIGURA 21.</b> Curvas de supervivencia a 13 años según área y tiempo de evolución de la diabetes mellitus. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas. ....	130
<b>FIGURA 22.</b> Curvas de supervivencia a 5 años según sexo y tiempo de evolución de la DM. A. Hombres. B. Mujeres.....	133
<b>FIGURA 23.</b> Curvas de supervivencia a 10 años según sexo y tiempo de evolución de la DM. A. Hombres. B. Mujeres.....	134
<b>FIGURA 24.</b> Curvas de supervivencia a 13 años según sexo y tiempo de evolución de la DM. A. Hombres. B. Mujeres.....	135
<b>FIGURA 25.</b> Curvas de supervivencia a 10 años de seguimiento en población diabética según tiempo de evolución. A. <10 años. B. >10 años. ....	137
<b>FIGURA 26.</b> Curvas de supervivencia a 13 años en población diabética según tiempo de evolución. A. <10 años. B. >10 años.....	138

<b>FIGURA 27.</b> Mortalidad ajustada en población diabética estratificada por sexo y grupos de edad.....	148
---	-----



## **II. INTRODUCCIÓN**



## 1. JUSTIFICACIÓN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS POBLACIONALES EN EL ANCIANO

### 1.1 Generalidades

El envejecimiento va asociado a un incremento de enfermedades crónicas (EC) (*Brody y Scheneider, 1986; Christensen et al., 2009*) y fundamentalmente a enfermedades neurológicas crónicas (ENC), como la demencia y el deterioro cognitivo (*Riggs, 1998; Bermejo-Pareja, 2007a*).

Las EC del anciano se caracterizan por presentar una etiología incierta, con diversos factores de riesgo (FR), un periodo de latencia largo, incapacidad e incurabilidad (*Browson et al., 1993*).

La falta de curación actual de la mayoría de las EC del anciano y su elevada prevalencia, ha motivado que una amplia proporción de estos enfermos no acudan a los sistemas sanitarios (*Wallace y Woolson, 1992*), modificándose esta tendencia en las últimas décadas (*Villarejo et al., 2004*). Estos hechos han propiciado que el conocimiento descriptivo de estas enfermedades (incidencia, prevalencia y mortalidad) no pueda realizarse con los datos aportados por dichos sistemas sanitarios, ni con las encuestas poblacionales, por lo que son necesarios estudios poblacionales médicos para su adecuado conocimiento.

España se ha convertido en una sociedad rápidamente envejecida. El conocimiento de su salud y de sus enfermedades crónicas será cada vez más importante, ya que estas enfermedades forman ya y formarán una parte importante de la mortalidad y de la carga de enfermedad (*Pluga y Abellan, 2003; López et al., 2006*).

Los estudios de cohortes, por tanto poblacionales, son apropiados para encontrar la posible asociación entre diversos factores de riesgo, su incidencia y mortalidad. Los estudios experimentales y metaanálisis son los que mayor evidencia científica aportan desde el punto de vista epidemiológico, seguidos por los estudios de cohortes (*Delgado Rodriguez et al., 2012*). En este tipo de estudios es necesario definir el evento resultado, lo que es complicado en ciertas ocasiones, resultando el evento más objetivo la muerte del sujeto durante el seguimiento. De este modo los estudios de mortalidad son robustos, ya que disponen de fuentes de información sistemáticas y de calidad, valorando la pérdida de salud en su máxima expresión. La mortalidad es por tanto, uno de los indicadores más importantes de salud en una población, siendo su información utilizada como un instrumento de planificación sanitaria para poder determinar la implantación de nuevas medidas de prevención o tratamiento (*Villarejo Galende, 2011*).

### **1.2 Estudios poblacionales en el anciano**

#### **1.2.1 Internacionales**

En la década de los sesenta, se iniciaron una serie de estudios poblacionales transversales, fundamentalmente en países anglosajones (*Jiménez, 2006*), en los que se analizaron el estado de salud de los ancianos y diversas enfermedades. Los más conocidos, como el estudio *Framingham*, *Alameda County*, o *Honolulu*, fueron diseñados inicialmente para investigar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en individuos de edad media (*Stallones, 1987*), ampliando su duración posteriormente dado el envejecimiento poblacional, y diseñando nuevas estrategias de seguimiento en las poblaciones primigenias.

Continuando con esta línea de trabajo, se realizaron posteriormente estudios poblacionales en personas por encima de los 60 años, los cuales están disponibles en la web del *National Institute of Aging* (NIA) (2013). Destacan entre ellos, los estudios EPESE (*Established population for epidemiological studies of the elderly*) en EEUU (Cornoni-Huntley, 1986), o el estudio canadiense de envejecimiento (Anónimo, 1994). Y en Europa, el estudio Rotterdam en Holanda (Hofman et al, 1991), el estudio ILSA italiano (Amaducci, 1992; Maggi et al., 1994), el estudio de Goteburgo en Suecia (Svanborg, 1998), y diversos estudios en Gran Bretaña (Baltes y Meyer, 1999), entre otros.

En este mismo entorno, en el proyecto EXCELSA participaron 7 países europeos, entre ellos España, con el objetivo de estudiar el envejecimiento considerando diversas dimensiones de estudio, lo que dio lugar al desarrollo del estudio piloto y a la formación de un protocolo, el *European Survey on Aging Protocol- ESAP-*, con el que se estableció la multidimensionalidad del envejecimiento activo en la muestra de participantes europeos.

Dado el incesante aumento de la longevidad, se han realizado en las dos últimas décadas diversos estudios internacionales y multicéntricos, entre los que merece la pena destacar: CALAS, FINE, HALE, SENECA (Menotti et al., 2001; Walter-Ginzburg et al., 2002; Knoop et al., 2004; de Groot et al., 2004; Jiménez, 2006), los cuales han estudiado específicamente la mortalidad y sus causas en los muy ancianos. En la tabla 1 se muestran los principales estudios de cohortes con datos de salud en el anciano, durante el pasado siglo.



**TABLA 1.** Principales estudios de cohortes con datos de salud en ancianos\*

ESTUDIOS	PARTICIPANTES	INICIO
FRAMINGHAM, EEUU	M.P. Y V. ADULT(Y DE >65 AÑOS)	1948
HELSINKY AGING STUDY	M.P. >75 AÑOS	1950
DUKE UNIVERSITY, EEUU	M.C: V. >60 AÑOS	1955
BALTIMORE LONGITUDINAL STUDY, EEUU	V.ADULTOS Y ANCIANOS	1958/61
ZUPTHEN, HOLANDA	P. SELEC. ADUL (Y >65)	1960
ALAMEDA COUNTY, EEUU	M. P. R. (≥20 AÑOS)	1965
BONN, ALEMANIA	SELECI MÚLTIPLE, >60 AÑOS	1965
HONOLULÚ, HAWAI	P.HOMBRES. ADULT (Y>65 AÑOS)	1965/68
GOTEBURGO, SUECIA	P.SELEC. > 70 AÑOS	1971
MANITOBA LONGITUDINAL STUDY, CANADA	M.P.E. > 65 AÑOS	1971
TAMPERE LONGITUDINAL STUDY, FINLANDIA	M.P.E. >60 AÑOS	1979
EPESE (4 POBLACIONES EN EEUU)	M.P. >65 AÑOS	1983/84
SNES (SICILIA)	M.P. >60 AÑOS	1984
FINE (FINLANDIA, ITALIA, NUEVA ZELANDA)	M.P. >64 AÑOS	1884 /85
THE MOVIES PROJECT, EEUU	P.RURAL (≥65 AÑOS)	1987
DUBBO (AUSTRALIA)	M.P.E. > 60 AÑOS	1988
ROTTERDAM ELDERLY STUDY, HOLANDA	M.P. ≥65 AÑOS	1989
THE BRONX AGING STUDY	P.V. (≥ 75 AÑOS) COMUNITY COHORTE	1991
THE NOTTINGHAM LOGITUDINAL STUDY	P (≥ 65AÑOS)	1983
THE KUNGSHOLMEN PROJECT	P (≥75 AÑOS)	1987
PAQUID, FRANCIA	M.P. >65 AÑOS	1988
LUND, SUECIA	M.P. >80 AÑOS	1988
SENECA, MULTINACIONAL	M. M. E. >75 AÑOS	1988
THE LIVERPOOL MRC STUDY, YK	P (≥ 65 AÑOS)	1988/94
THE MRC-CFA, UK	P (≥ 65 AÑOS)	1991
CHSA, CANADA	M.P. > 65 AÑOS	1991
ILSA, ITALIA	M.P.E. > 65 AÑOS	1991
CLESA PROJECT (MULTINACIONAL, 6 ESTUDIOS)	M.M. > 65 AÑOS	VARIOS
THE KOUPIO STUDY, FINLANDIA	P (> 75 AÑOS)	1998
ZARADEM, ESPAÑA	P (≥ 65 AÑOS)	1987
NEDICES, ESPAÑA	P (>65 AÑOS)	1994
PROYECTO EXCELSA	P (55-75 AÑOS)	1998-2000
PROYECTO SHARE	P (>50 AÑOS)	2004
PROYECTO ERA-AGE 2	P (>60 AÑOS)	2009
TILDA	P (>50 AÑOS)	2011
CLSA	P (55-85 AÑOS)	2011-2012
PROYECTO JPI MORE YEARS BETTER LIVES	P (>65 AÑOS)	2012
PROYECTO MOPACT	P (>70 AÑOS)	2013

- MP: MUESTRA POBLACIONAL; P: POBLACIÓN; V: VOLUNTARIOS; MM: MUESTRA MULTINACIONAL; E: ESTRATIFICADA,
- R: REPRESENTATIVA; C: COMUNITARIA; ADUL: ADULTOS; SELEC: SELECCIONADA; DURANTE EL ESTUDIO DE LA COHORTE
- ESTUDIOS COMO DUKE, ZUPTHEN, ALAMEDA COUNTY; INCLUYEN VARIAS COHORTES A LO LARGO DEL TIEMPO.
- BLS: BALTIMORE LONGITUDINAL STUDY.
- CHSA: CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING.
- CLSA: CANADIAN STUDY ON AGING.
- CLESA: COMPARISON OF LONGITUDINAL EUROPEAN STUDIES OF AGING (FINLANDIA, ITALIA, HOLANDA, ESPAÑA, ISRAEL, SUECIA).
- ILSA: ITALIAN LONGITUDINAL STUDY OF AGING.
- PAQUID: PERSONNES AGEES QUID.
- SNES: SICILIAN NEURO-EPIDEMIOLOGIC STUDY.

\*Tomado de Bermejo et al., 2007 y actualizada.

### 1.2.2 Españoles

En nuestro país los estudios poblacionales que se han realizado, han investigado el estado de salud en los ancianos, pero la mayoría son encuestas transversales, encuestas de salud. Entre ellas destacan la Encuesta Nacional de Salud del ministerio de Sanidad (*ENS, 1997 y sucesivas*) y la Encuesta de Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud (*EDDES*), con un periodo de seguimiento de varios años donde se evalúa el estado de salud y discapacidades. A nivel nacional también se ha participado en la encuesta Panel de Hogares de la Unión Europea, la cual aporta información sobre la esperanza de vida libre de discapacidad (*Génova y Pereira, 2002*). Más recientemente el proyecto ELES (Estudio Longitudinal Envejecer en España) (*Teófilo Rodríguez, et al., 2011*) se diseñó para valorar los aspectos que interactúan de forma multidisciplinar en el proceso de envejecimiento, mostrando de forma periódica los datos cada dos años durante las dos próximas décadas.

En la tabla 2 se muestran los principales estudios transversales y de cohortes en ancianos realizados en España (*Gabriel y Bermejo, 1994; Jiménez, 2006*).

**TABLA 2.** Principales estudios poblacionales con datos de salud en ancianos

ENCUESTAS NACIONALES PERIÓDICAS EN POBLACIÓN ANCIANA				
LUGAR/AÑO	TIPO POBLACIÓN	TIPO ESTUDIO	TAMAÑO (N)	SELECCIÓN
E. DISCAPACIDADES, 1986,1999 E: N. DE SALUD, 1987, 1993, 1995,1997 , 2001, 2006, 2011	GENERAL>0 GENERAL> 16 AÑOS (ANCIANOS REPRESENTATIVA)	TRANSVERSAL	n> 200.000 VARIABLE n> 20.000	E. PROPORCIONAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>E: ENCUESTA DE DISCAPACIDADES</li> <li>EDDM 86: ENCUESTA SOBRE DISCAPACIDADES , DEFICIENCIAS Y MINUSVALÍAS DE 1986</li> <li>EDDES 99: ENCUESTA DE DISCAPACIDADES Y ESTADO DE SALUD DE 1999 (INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, 2002)</li> <li>E.N.S.: ENCUESTA NACIONAL DE SALUD, 1987, 1993, 1995, 1997, 2001, 2006, 2011).</li> </ul>				
C.A. DE MADRID	TERCERA EDAD (R Y U)	TRANSVERSAL	2.005	E.
GUADIX (GRANADA)	TERCERA EDAD (R)	TRANSVERSAL	590	E.
ESCAV	TERCERA EDAD (R Y U)	TRANSVERSAL		E., EDAD, SEXO, HÁBITAT
ESBARNA	GENERAL	LONGITUDINAL	922	E .POR EDAD
D. DE MADRID	TERCERA EDAD ( R )	TRANSVERSAL	2.500	E. POR ZONAS
BARRIO TETUÁN (MADRID)	TERCERA EDAD	TRANSVERSAL	1.481	E. POR EDAD
LIBRO BLANCO DE GERIATRÍA	TERCERA EDAD (RYU)	TRANSVERSAL	1.500	
UDP	TERCERA EDAD (RYU)	TRANSVERSAL	1.851	E. POR EDAD
ZARADEMP, ZARAGOZA, 1987	TERCERA EDAD (RYU)	COHORTE	1.080	E.
NUESTRO MAYORESES BARCELONA	TERCERA EDAD	TRANSVERSAL	2.005	
VALLE DE LENIZ	>64 AÑOS	TRANSVERSAL	890	PADRÓN
(COHESCA) 1994	GENERAL	TRANSVERSAL	11.704	E. COMUNIDADES
NEDICES 1994	TERCERA EDAD (R Y U)	COHORTE	5.278	TRES ÁREAS
EPICARDIAN 1994	TERCERA EDAD (R Y U)	COHORTE	6.715	CUATRO ÁREAS
ESTUDIO VIGO, 1996	TERCERA EDAD	COHORTE	841	
P. ANCO CÓRDOBA, 1997	GENERAL (>60)	COHORTE	10.103	
PAMPLONA, 1997	NONAGENARIOS	TRANSVERSAL	268	
ENVEJECER EN LEGANÉS	TERCERA EDAD	COHORTES	1.237	PADRÓN
ESTUDIO MADRID	TERCERA EDAD	TRANSVERSAL	667	
ESCUESTA UA MADRID	>60 AÑOS	TRANSVERSAL	4.000	REP P ESPAÑOLA
ESTUDIO DONOSTIA I Y II (2001-2004)	TERCERA EDAD	LONGITUDINAL		
ESTUDIO TOLEDO (2006-2009)	TERCERA EDAD	COHORTES	3.214	COMPLEJA
ESTUDIO LONGITUDINAL SOBRE ENVEJECIMIENTO ACTIVO 2005	TERCERA EDAD	LONGITUDINAL	458	
ENCUESTA SOBRE CALIDAD DE VIDA GLOBAL A LA POBLACIÓN MAYOR EN ESPAÑA, 2008	TERCERA EDAD	TRANSVERSAL	M REP	
ESTUDIO LONGITUDINAL ENVEJECER EN ESPAÑA, 2011	TERCERA EDAD	LONGITUDINAL	M REP	
CA: COMUNIDAD DE MADRID; ESCAV: ENCUESTA DE SALUD DE LA COMUNIDAD AUTONOMA VASCA; ESBARNA: ENCUESTA DE SALUD DE BARCELONA; B: BARRIO; SE: SOCIEDAD ESPAÑOLA; UDP: UNIÓN DEMOCRÁTICA PENSIONISTAS; FMC: FUNDACIÓN CAJA MADRID; ZARADEM: EL ESTUDIO ZARAGOZA (DEMENCIA Y DEPRESIÓN EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA ESPAÑOLA; NEDICES: NEUROLOGICAL DISORDER IN CENTRAL SPAIN. P: PROYECTO; R: RURAL; U: URBANO; E: ESTRATIFICADA; REP P: REPRESENTATIVA POBLACIÓN				

\*Tomado de Bermejo et al., 2007 y actualizada.

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL ANCIANO

### 2.1 Dimensión del problema

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es uno de los trastornos endocrino-metabólicos más frecuentemente encontrados en la población general, siendo uno de los problemas más difíciles en cuanto a salud global se refiere debido a su elevada prevalencia y morbilidad asociada (*Whithing et al., 2011; Nwaneri et al., 2013; Guariguata et al., 2014*).

La DM es la quinta enfermedad más prevalente en el anciano, constituyendo la enfermedad endocrina más frecuente y uno de los principales problemas de salud en este grupo poblacional (*King et al., 1998; Meneilly, 2006; Zarowitz et al., 2006; Rizvi, 2007; International Diabetes Federation, 2013*). Actualmente en Europa, 1 de cada 10 muertes en adultos se puede atribuir a la DM (*International Diabetes Federation, 2013*).

La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) espera que la prevalencia de la DM aumente en Europa, debido principalmente a un cambio en los estilos de vida y al envejecimiento poblacional (*Sicree E et al, 2003; Wild et al., 2004; Fagot-Campagna et al., 2005*). En el año 2040 se estima que 1 adulto de cada 10, será diabético. Actualmente la prevalencia europea se sitúa en un 30,8% en adultos entre 50 y 79 años, estimándose que aumente a un 35,6% dentro de dos décadas (*International Diabetes Federation, 2015*).

El envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la prevalencia de la enfermedad, que se encuentran asociados a un aumento de la esperanza de vida, convierten a la DM en una verdadera enfermedad epidémica en los

ancianos, tanto por su incesante crecimiento, como por su gran impacto en la enfermedad cardiovascular, primera causa de mortalidad en las sociedades desarrolladas (*Sicree et al 2003; Meneilly, 2006; Christensen et al., 2009; Soriguer et al., 2012*).

De hecho se estima que para el año 2025 más del 65% de la población diabética tendrá 60 años o más (*King et al., 1998; Sicree et al, 2003*). Actualmente en los EEUU, más del 25% de las personas con 65 años o más son diabéticos (*Centers for Disease Control and Prevention, 2011*).

## **2.2 Diabetes en el anciano**

La DM y la edad avanzada se influyen mutuamente, ya que por un lado la ancianidad predispone al desarrollo de DM, y por otro lado, la DM se asocia a una elevada morbimortalidad en las personas de edad avanzada. La predisposición a desarrollar DM aumenta según avanza la edad, y se debe a varios factores, entre los que se encuentran una disminución de la actividad física (*Amati et al., 2009*), cambios en la composición corporal (aumento del tejido adiposo y reducción del tejido muscular) (*Volpato et al., 2012*), disfunción de la célula B pancreática (disminución de la secreción de insulina), aumento de la resistencia a la insulina (*Reers et al., 2009; Rankin et al., 2009*), factores étnicos y genéticos, factores psicosociales y estrés exógeno, así como elevada comorbilidad asociada y el uso de fármacos que puedan alterar la sensibilidad, liberación y acción de la insulina (*Rizvi et al., 2007*).

La DM en los pacientes ancianos se comporta metabólicamente de forma diferente a la que se desarrolla en la población más joven. Los ancianos con diabetes son un grupo heterogéneo de población en cuanto a duración de la

enfermedad se refiere, comorbilidad, fragilidad, estado funcional y esperanza de vida (*Landman et al., 2010*), con una serie de peculiaridades que les son propias: **a) elevada comorbilidad** (*Sinclair et al., 2011*), como se ha mencionado anteriormente; **b) presencia de síndromes geriátricos**: deterioro cognitivo (*Biessels et al., 2006; Verdhelo et al., 2010; Laiteerapong et al., 2011*), depresión (*Katon et al., 2005; Nouwen et al., 2010; Alagiakrihnam et al., 2012; Katon et al., 2012*), caídas y fracturas (*Janghorbani et al., 2007; Berlie et al., 2010; Huang et al., 2014*), incontinencia urinaria, dolor persistente (*Brown et al., 2003*); **c) polifarmacia** (*Fulton et al., 2005; Munger 2010; Berlie et al., 2010*), que favorece el desarrollo de interacciones farmacológicas; **d) frecuentes situaciones de dependencia y aislamiento social** (*Morley et al., 2002*); **e) alto riesgo de hipoglucemia** (*Zammit et al., 2005; Bremer et al., 2009*); **f) problemas nutricionales y cambios de su composición corporal**, entre otros (*Vega Piñero, 2010; Ferrer et al., 2012; Gómez Huelgas et al., 2013*). Por lo tanto, la diabetes en los ancianos está vinculada a una mayor mortalidad, un deterioro del estado funcional y un mayor riesgo de institucionalización (*Gregg et al., 2002; Brown et al., 2003; Valiyeva et al., 2006; Whitmer et al., 2009*).

Esto mismo ocurre con el manejo terapéutico, y en este sentido, estudios recientes muestran nuevas e interesantes opciones terapéuticas para el manejo del paciente diabético de edad avanzada. El control global de los FRCV en los pacientes ancianos diabéticos, proporciona una mayor reducción de la morbimortalidad que el propio control glucémico. Del mismo modo, se sabe que el tratamiento antihipertensivo produce importantes beneficios incluso en ancianos de edad muy avanzada. Igualmente existen evidencias sólidas de los

beneficios de la terapia con antiagregantes y estatinas en ancianos en lo que a prevención secundaria se refiere (*King et al., 1998; Menéndez Torre et al., 2011; Sinclair et al., 2012; Sue Kirkman et al., 2012; Abdelhafiz et al., 2013; Formiga et al., 2013; Gómez Huelgas, et al., 2013; Wilke et al., 2015*).

Dada la elevada carga que, desde el punto de vista social y sanitario, supone la DM en la sociedad actual, es de sumo interés identificar a aquellos individuos con alto riesgo de desarrollar diabetes, para retrasar o prevenir su aparición.

Es de interés destacar que numerosos estudios prospectivos (*United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Stratton et al., 2000; Holman et al., 2008*) y metaanálisis (*Selvin et al., 2004; Ray et al., 2009; Turnbull et al., 2009; Montori et al., 2009; Ma et al., 2009; Manucci et al., 2009; Kelly et al., 2009; Zhang et al., 2010; Marso et al., 2010; Boussageon et al., 2011; Hemmingsen et al., 2011*), en los que se incluyó un número sustancial de personas de entre 65 y 75 años, han demostrado que el control de la glucemia es importante para retrasar o prevenir la evolución de la DM. El UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha sido el estudio de mayor tamaño de evaluación del control glucémico a largo plazo y riesgo de complicaciones o muerte en pacientes con DM tipo 2, y fue el primero en demostrar que el adecuado control metabólico puede retrasar las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes.

Posteriormente se diseñaron estudios dirigidos a comprobar si un control estricto de la glucemia podría presentar beneficios en lo relacionado con la aparición de complicaciones.

Tres ensayos clínicos en personas mayores con DM tipo 2 de larga evolución y con FRCV marcaron una cierta precaución, ya que se demostró que un control más estricto de la glucemia no reducía el riesgo cardiovascular. El estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) (Miller et al., 2010) tuvo que ser interrumpido a los 3 años y medio de su comienzo por objetivar un incremento de la mortalidad cardiovascular en los sujetos con diabetes de larga duración. El estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-release Control Evaluation*) (Patel et al., 2008) y el estudio VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) (Duckworth et al., 2009), no mostraron por su parte un aumento en la mortalidad cardiovascular, aunque sí demostraron mayores beneficios a nivel microvascular (menor microalbuminuria), no así en los eventos cardiovasculares. Por otra parte, el estudio VADT y ACCORD, mostraron mayores tasas de hipoglucemia y aumento de peso en los pacientes que se habían sometido a un tratamiento intensivo para el control de la glucemia. Tal como se confirmó en el estudio UKPDS-PTM (Post-Trial Monitoring), el objetivo del control glucémico debe ser alcanzar y mantener unas cifras de HbA1c (Hemoglobina Glicosilada) < 7%. Sin embargo en pacientes con expectativa de vida limitada, riesgo importante de hipoglucemia o presencia de enfermedad cardiovascular de base, se podría aceptar una cifra de HbA1c  $\geq 7\%$ .

El mayor beneficio del control a largo plazo de la DM se obtiene con la intervención multifactorial sobre la hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y obesidad, no sólo con el control glucémico (Gaede et al., 2003; Gaede et al., 2008).



### **3. ESTUDIOS POBLACIONALES DE PREVALENCIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES DIABÉTICOS ANCIANOS**

#### **3.1 Prevalencia en diabéticos ancianos**

Conocer la prevalencia de la DM tipo 2 es de suma importancia para determinar el estado de salud de las poblaciones, así como para la planificación de los recursos sanitarios destinados a su atención y posible prevención (*Valdés et al., 2007*). A nivel mundial se estima un aumento del doble de prevalencia de DM para el año 2030 (*Wild et al., 2004; Shaw et al., 2010*), lo que significa que para esa fecha el número de afectados en la población adulta alcanzaría un 9,9%, es decir, 551 millones de personas padecerán la enfermedad (*Internacional Diabetes Federation, 2013; 2015*), destacando el aumento de prevalencia de diabetes en personas mayores de 65 años (*Ubink-Veltmaat et al., 2003; McBean et al., 2004*), sin olvidar el aumento de supervivencia en aquellas personas diagnosticadas a una edad más joven (*Wilson et al., 1986*).

Varios factores, como el cambio de los criterios diagnósticos de la DM, el envejecimiento poblacional y un descenso en la mortalidad de los diabéticos, han podido influir en este fenómeno (*Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999; Botas et al., 2003*).

En los EEUU, la prevalencia total de la diabetes se estima en el 14%, siendo más elevada en las personas con edad igual o superior a los 65 años, pudiendo alcanzar cifras de hasta el 33% para el año 2050 (*Boyle et al., 2010*). En la mayoría de los países europeos la prevalencia de diabetes y alteración de la glucosa es moderada, situándose en cifras de alrededor del 10% en personas

por debajo de 60 años y alcanzando entre el 10-20% en pacientes con edades comprendidas entre los 60-80 años (*DECODE Study Group, 2003*).

Los estudios de prevalencia de DM en los pacientes con una edad igual o superior a los 65 años, en diferentes países, basados en estudios poblacionales, se resumen en la tabla 3. En el estudio PAQUID en Francia, se estimaron prevalencias de DM para los grupos de edad comprendidos entre los 65-74 años, 75-84 años y mayores de 85 años del 8,3%; 8,8% y 5,7% respectivamente (*Bourdel- Marchasson et al., 1997*). En otros estudios europeos, se hallaron unas estimaciones de la prevalencia de DM en pacientes mayores de los 65 años similares a las encontradas en Francia (*Teuscher et al., 2001; Rathmann et al., 2003; Ubink-Veltmaat et al., 2003*). El estudio DECODE agregó información de la DM no diagnosticada, ya que resume los resultados de las investigaciones de 13 países europeos entre los que se incluye España, y en los que los pacientes de estudio se sometieron a una sobrecarga oral de glucosa (SOG), encontrándose unas estimaciones de prevalencia más altas. En hombres para los grupos de edad comprendidos entre 60-69 años, 70-79 años y 80-89 años fueron respectivamente del 16%, 23% y 19% y para las mujeres del 16%, 27% y 43% en los mismos grupos de edad (*The DECODE study group, 2003*).

**TABLA 3.** Estudios poblacionales que incluyen pacientes diabéticos  $\geq 65$  años.

ESTUDIO	PAÍS	AÑO	TAMAÑO	EDAD
Decode Study, 2003	11 países	1980	16.931	30-89 años
Bourdel-Marchasson et al, 1997. PAQUID	Francia	1987	2.792	$\geq 65$ años
Teuscher et al, 2001. Estudio Euronut	11 países	1988	1.830	70-75 años
Young et al, 2001	Canadá	1989	2.792	18-74 años
Decoda Study, 2003	Asia	1993	24.335	30-89 años
Marshall McBean et al, 2004	EEUU	1993	-	$\geq 67$ años
Ahluwalia et al, 2003. Estudio BRFSS*	EEUU	1994	-	Todas edades
Franse et al, 2001	EEUU	1997	2.950	70-79 años
Ubink-Veltmaat et al, 2003. ZODIAC-1	Países Bajos	1998	155.774	Todas edades
Cowie et al, 2003. Estudio NHANES*	EEUU	1999	4.880	$\geq 20$ años
Ricordeau et al, 2000	Francia	1999	-	Todas edades
Resnick et al, 2001	EEUU	1999	3075	70-79 años
Dunstan et al, 2002	Australia	1999	11.247	$\geq 25$ años
Rathmann et al, 2003. Estudio Kora survey	Alemania	2000	1.485	55-74 años
Tanuseputro et al, 2003.	Canadá	2000	131.535	$\geq 12$ años
*NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey, *BRFSS: Behavioral risk factor surveillance system				

\*Tomada y modificada de *Fagot-Campagna et al., 2005*

En EEUU, las estimaciones de prevalencia de la DM han sido muy superiores a las de los países europeos (*Ahluwalia et al., 2003; Center for Disease Control and Prevention 2003, 2004, 2011; McBean et al., 2004*) con una prevalencia total estimada de DM del 14%, siendo más elevada en las personas con edad  $\geq 65$  años, pudiendo alcanzar cifras de hasta el 33% para el año 2050 (*Boyle et al., 2010*).

En nuestro país la tendencia de la prevalencia de DM declarada ha sido ascendente desde 1993 según las diferentes Encuestas Nacionales de Salud en España (ENSE) (*Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud, 2012*).

Según datos de la Encuesta Europea de Salud (EES09) realizada en España en el año 2009 (*Encuesta Europea de Salud, 2009*) el porcentaje de personas que declararon haber padecido DM diagnosticada por profesionales sanitarios fue de un 6,4%, elevándose al 20% por encima de los 75 años.

Distintos estudios realizados en España estimaron un importante aumento de la prevalencia, con un repunte entre los años 1997 y 2001, quizá explicado entre otras razones por un cambio en los criterios diagnósticos introducidos por esas fechas (tabla 4).

Por otro lado, 11 estudios poblacionales españoles formaron parte del estudio DARIOS (*Baena et al., 2011*), obteniendo una prevalencia total de diabetes del 16% en hombres y del 11% en mujeres (*Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud, 2012*).

La estimación de la prevalencia total de DM en España es de un 13,8% según el reciente estudio Di@bet.es, alcanzando cifras superiores al 20% por encima de los 75 años (*Soriguer et al., 2012*).

**TABLA 4.** Estudios de prevalencia de diabetes en España.

ESTUDIO	EDAD	POBLACIÓN	PREVALENCIA
DRECA , 1991-1993	5-59 años	Andalucía	4,8%
Franch et al , 1992	≥ 18 años	León	5,6%
Bayo et al, 1993	>30 años	Vizcaya	6,4%
Vila et al, 1994	>6 años	Cerdaña	5,5%
Muñiz et al, 1995	40-69 años	Galicia	7,5%
Tamayo et al, 1997	10-74 años	Aragón	6,1%
Castell et al, 1999	30-89 años	Cataluña	10,3%
Rodríguez et al, 2000	>18 años	Albacete	9,8%
De Pablos et al, 2001	>30 años	Canarias	18,7%
Lorenzo et al, 2001	34-69 años	7 ciudades españolas	10,2%
Soriguer et al, 2002	>18 años	Málaga	14,7%
Botas et al, 2003	30-75 años	Asturias	11,3%
Martínez Candela et al, 2004	>30 años	Burgos	12,6%
Masía et al, 2004	25-74 años	Girona	13%
Boronat et al, 2005	30-82 años	Teide	13,2%
Catalá et al, 2006	18-88 años	Valencia	14,8%
Núñez García et al, 2006	>18 años	Sevilla	11,8%
Di@bet Study, 2012	18-76 años	Diferentes regiones	13,8%

Tomada y modificada de *Valdés et al., 2007*

No hay que olvidar mencionar que la prevalencia de diabetes se estima a través de un diagnóstico autorreferido (*García del Campo, 1995; Kriegsman et al., 1996; Heliövaara et al., 1993; Van der Velden et al 1998*), como es el caso de nuestro estudio, o bien por métodos bioquímicos siguiendo los diferentes criterios propuestos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (*Report of a World..., 1999*) los cuales fueron modificados en 1999, siendo similares a los propuestos por la ADA (*American Diabetes Association*) (*The Expert Committee on..., 2002*), en virtud de los cuales se diagnostica la DM si se da alguno de los siguientes criterios:

- a. Glucosa plasmática en ayunas  $\geq 7$  mmol/l (126 mg/dl).
- b. Presencia de síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) junto con una glucosa plasmática casual de  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl).
- c. Glucosa plasmática a las 2 horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 gramos de glucosa)  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl).
- d. Hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5\%$ .

### **3.2 Mortalidad atribuible a la diabetes en ancianos**

La diabetes está asociada con un aumento de la tasa de mortalidad (*Fagot-Campagna et al., 2005; Barnett et al., 2006; Nwaneri C et al., 2013*). Estudios recientes sugieren que la tasa de mortalidad es el doble para la población diabética (*Guzder et al., 2007*). El número de muertes atribuibles a la diabetes en el año 2011, mostró un aumento del 13,3% respecto a los cálculos del año 2010 (*International Diabetes Federation, 2009; Roglic et al., 2010*).

El grado de mortalidad relacionado con la diabetes depende de la edad, pero sin embargo existe una tendencia a que sea menor por encima de los 70 años

(*Gatling et al., 2001*) en comparación con los adultos de mediana edad (*Roglic et al., 2005*).

Dadas estas diferencias en las tasas de mortalidad asociadas a la diabetes, y conociendo que aproximadamente la mitad de los diabéticos presentan ya complicaciones en el momento del diagnóstico (*Diabetes UK, 2004*), el hecho de que la DM tipo 2 reduzca la esperanza de vida, no siempre se traduce de una forma lineal para poder predecir las tasas de mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, un elevado número de las personas diagnosticadas de diabetes, presentan uno o más factores de riesgo modificables (*National Academy on an Aging Society, 2000*), no debiendo infraestimar la proporción de muertes evitables (*Matsushima et al., 1997*).

En la DM tipo 2, la enfermedad macrovascular es la causa principal de mortalidad, representando entre el 52% y el 80% de las muertes, seguida de la enfermedad renal, catalogada como albuminuria, que causa aproximadamente un 10-20% de la mortalidad asociada a la diabetes (*Morrish et al., 2001*), y la enfermedad cerebrovascular, responsable de un 15% de la mortalidad, siendo el doble que la observada en la población no diabética en los primeros 5 años tras el diagnóstico (*Jeerakathil et al., 2007*).

Los adultos con DM presentan un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) de dos a cuatro veces superior al de los que no tienen diabetes (*Eckel et al., 2006*). En España, la ECV es la causa de muerte en al menos la mitad de los individuos con DM tipo 2 (*Esmatjes et al., 1998; Morrish et al., 2001*), indicando otros estudios un porcentaje de hasta el 75-80% (*Goday et al., 2002*). Por tanto, las complicaciones de la DM son la principal causa de la mortalidad, sobre todo la enfermedad isquémica del corazón (*Fuster et al., 2008*). Incluso

algunos estudios han llegado a equiparar el riesgo de infarto en un sujeto diabético al de un reinfartado (*Mooradian et al., 2003; Lorenzo et al., 2009*). Por el contrario, en el estudio REGICOR (*Registre Gironi del Cor*) en nuestro país, se comprobó que el paciente con DM tipo 2 tiene menos riesgo de desarrollar a largo plazo enfermedad coronaria que el paciente que ya ha padecido un infarto agudo de miocardio previo (*Cano et al., 2010*).

Varios investigadores han documentado por otra parte, un mayor riesgo relativo de mortalidad en la DM tipo 2 cuando se asocia a procesos oncológicos, y más recientemente se han llevado a cabo estudios con evidencias contradictorias entre diferentes terapias con insulina o fármacos secretagogos, asociándose a un mayor riesgo de malignidad (*Currie et al., 2009; Pollack et al., 2010*).

Dentro de las complicaciones microvasculares asociadas a la DM, se encuentran la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas. Su aparición viene determinada por el grado de control glucémico (*Cerdá et al., 2007*). Respecto a la nefropatía diabética, la presencia de enfermedad renal crónica va a aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Actualmente en España, la DM es la primera causa de inclusión en programas de tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal) (*Martínez-Castelao et al., 2005; Palmer et al., 2005; Registro Español de Enfermos Renales, 2009*).

Dentro de los tipos de neuropatía diabética la forma más habitual es la polineuropatía distal (PD), complicación de elevada prevalencia y difícil tratamiento. El riesgo de aparición de úlceras en los pies es tres veces superior en los pacientes diabéticos con PD respecto a los pacientes diabéticos sin esta complicación (*Cabezas-Cerrato et al., 1998*).

No son muy numerosos los estudios de mortalidad realizados en los pacientes diabéticos ancianos, siendo escasos en nuestro país. En la tabla 5 se muestra un resumen de los principales estudios poblacionales de mortalidad en pacientes diabéticos. La población anciana está mínimamente representada en los diferentes ámbitos de estudio, tanto para el cálculo de riesgo cardiovascular, como en estudios de intervención, así como estudios de mortalidad, por lo tanto no se disponen de evidencias fiables que permitan estimar de una manera adecuada el riesgo cardiovascular y el impacto de la actuación sobre estos factores de riesgo cardiovascular en el paciente anciano diabético (*Gómez Huelgas et al., 2013*).

Extrapolar a los ancianos las evidencias existentes de estudios con población más joven es una fuente de error, dado el menor impacto que tienen sobre los ancianos diabéticos los factores de riesgo clásicos en la incidencia de eventos cardiovasculares (*De Ruijter et al., 2009; Beer et al., 2011*), así como en el exceso de riesgo de mortalidad (*Regidor et al., 2012*) y debido a la heterogeneidad que presenta este grupo poblacional como se ha citado anteriormente.

Otros investigadores se han centrado en analizar la mortalidad asociada a la diabetes en los pacientes ancianos por encima de 65 años (tabla 6).



**TABLA 5.** Estudios recientes de mortalidad en pacientes diabéticos

ESTUDIO	DISEÑO	POBLACIÓN	SEGUIMIENTO	EDAD
Sievers et al, 1992	Prospectivo	EEUU	10	≥ 35 años
Neil et al, 1993	Prospectivo	Reino Unido	6	-
Balkau et al, 1993	Prospectivo	Francia	15,6	44-55 años
Croxson et al, 1994	Retrospectivo	Reino Unido	4,5	> 65 años
Gagliardino et al, 1995	Retrospectivo	Argentina	-	≥48 años
Gall et al, 1995	Prospectivo	Dinamarca	5	-
Grauw et al, 1995	Retrospectivo	Países Bajos	6,8	>75
Chatuverdi et al, 1996	Prospectivo	Reino Unido	20	35-55 años
Collins et al, 1996	Retrospectivo	Fuji	11	-
O'Connor et al, 1997	Prospectivo	EEUU	18	años
Olsson et al, 1997	Prospectivo	Suecia	6	-
Dinneen et al, 1997	Revisión sistemática	Canadá	6,4	≥52 años
Behar et al, 1997	Prospectivo	Israel	10	53-74 años
Vilbergsson et al, 1998	Prospectivo	Islandia	17	34-79 años
Gu et al, 1998	Retrospectivo	EEUU	20	25-74 años
Sawicki et al, 1998	Prospectivo	Alemania	16	>40 años
Groeneveld et al, 1999	Revisión sistemática	Países Bajos	-	-
Hanninen et al, 1999	Prospectivo	Finlandia	5	36-64años
Valmadrid et al, 2000	Prospectivo	EEUU	12	-
Al-Delaimy et al, 2001	Prospectivo	EEUU	20	30-55 años
Hu et al, 2001	Prospectivo	EEUU	20	30-55 años
Florkowski et al, 2001	Retrospectivo	Nueva Zelanda	10	30-82 años
Spijkerman, 2002	Retrospectivo	Países Bajos	10	50-75 años
Ostgren et al, 2002	Prospectivo	Suecia	6	-
Diem et al, 2003	Retrospectivo	Suiza	12,6	40-53 años
Tan et al, 2004	Prospectivo	Reino Unido	4,5	≥65 años
Almdal et al, 2004	Prospectivo	Dinamarca	20	-
Barnett et al, 2006	Revisión sistemática	Reino Unido	7,3	> 60 años
Manucci et al, 2006	Retrospectivo	Italia	4,5	-
Mazza et al, 2007	Prospectivo	Italia	12	≥ 65 años
Katakura et al, 2007	Prospectivo	Japón	6	≥ 65 años
Guzder et al, 2007	Prospectivo	Reino Unido	5	-
Eliasson et al, 2008	Retrospectivo	Suecia	5	40-84 años
Valdés et al, 2009	Prospectivo	España	6	30-75 años
Siscovick et al, 2010	Prospectivo	EEUU	14	50-79 años

Tomada y modificada de Nwaneri et al., 2013

**TABLA 6.** Estudios poblacionales de variables asociadas a la mortalidad en pacientes ancianos diabéticos

ESTUDIO	PAÍS	SEGUIMIENTO	EDAD
Goodkin, 1975	EEUU	20	60-70 años
Panzram et al, 1981	Alemania	10	60-79 años
Mihara et al, 1983	Japón	4	>60 años
Sasaki et al, 1989	Japón	9,4	>65 años
Duncan et al, 1992	Reino Unido	9	>60 años
Knuiman et al, 1992	Australia	6,7	60-70 años; >70 años
Croxson et al, 1994	Reino Unido	4,5	>65 años
Grauw et al, 1995	Países Bajos	6,8	65-74 años; >75 años
Muggeo et al, 1995	Italia	5	65-74 años; ≥75 años
Tibblin et al, 1996	Suecia	13	67-80 años
De Fine Olivarius et al, 1997	Dinamarca	6	60-79 años; >80 años
Kuller et al, 2000	EEUU	6,4	>65 años
Roper et al, 2001	Reino Unido	6	>60 años
Tan et al, 2004	Reino Unido	4,6	65-84 años; >85 años

Tomada y modificada de *Barnett et al., 2006*

**TABLA 7.** Estudios de mortalidad asociada a la diabetes en pacientes ancianos según edad

ESTUDIO	PAÍS	SEGUIMIENTO
Bourdel-Marchasson et al. 1998. ESTUDIO PAQUID	Francia	5
Koskinen et al, 1998	Finlandia	5
Vauzelle-Kevroedan, 1999	Francia	-
Gu et al, 1998	EEUU	22
Berger et al, 1999	Suecia	4
Gu et al, 1999	EEUU	9
Rockwood et al, 2000.	Canadá	5
Morgan et al, 2000	Reino Unido	-
Weiderpass et al, 2001	Suecia	25
Tierney et al, 2001	EEUU	-
Roper et al, 2002	Reino Unido	5
Saydah et al, 2002	EEUU	12-16
Bertoni et al, 2002	EEUU	2
Ubink-Veltmaat et al, 2003. Estudio ZODIAC-1	Países Bajos	2
Marshall et al, 2004	EEUU	-
Roper et al, 2005	Reino Unido	5

Tomada y modificada de *Fagot-Campagna et al., 2005*

De forma similar, en otros estudios se analizó la mortalidad asociada a la diabetes en pacientes ancianos en función de tres grupos establecidos de

edad: 65-74 años, 75-84 años y mayores de 84 años cuando fue posible, cuyo resumen se muestra en la tabla 7.

#### **4. VALIDEZ Y FIABILIDAD DE LOS DIAGNÓSTICOS REFERIDOS**

Las Encuestas de Salud y los Cuestionarios de Salud se utilizan frecuentemente en la investigación epidemiológica para recoger información sobre las características sociodemográficas de la población, estado de salud, acceso a la atención médica, estudio del estilo de vida y otros factores de riesgo en relación con la salud y las enfermedades. La necesidad de tener que evaluar muestras grandes de población que sean representativas, conlleva a que la investigación epidemiológica se apoye en ocasiones en diagnósticos referidos o de enfermedad, en vez de en exploraciones clínicas o análisis biométricos, métodos sin duda más precisos, pero más costosos en tiempo, aceptación por los pacientes, y desde el punto de vista económico. Los cuestionarios ya sea mediante entrevista, por teléfono, o por correo, han sido ampliamente utilizados y admitidos como herramienta de investigación razonablemente válidos para numerosos autores (*Heliövaara et al., 1993; Bowling et al., 1996; Comino et al., 2012; Pastorino et al., 2015; Navin et al., 2015, Sheikh et al., 2016*). A pesar de ello, no están exentos de errores de medida, poniéndose de manifiesto en la literatura las diferencias en cuanto a la fidelidad de la información recogida mediante encuestas, según sean las características de la población o el estado de salud (*Goldman et al., 2003; Okura et al., 2004; Tisnado et al., 2006; Molenaar et al., 2007*). La validez y fiabilidad que va a proporcionar el diagnóstico referido va a depender del conocimiento y la comprensión del encuestado sobre la enfermedad, estando influido muchas veces por las características personales, como la edad y el

sexo, (*Cricelli et al., 2003*), o de la disposición del sujeto a declararlo (*Goldman et al., 2003*), existiendo evidencia de que los pacientes en ocasiones tienden a infravalorar la presencia de enfermedades crónicas (*Gross et al., 1996*).

Por tanto, es importante valorar y medir ese grado de concordancia entre la información referida por los pacientes y los diagnósticos obtenidos mediante exámenes clínicos o pruebas biométricas para que exista una adecuada validez.

## **5. DIAGNÓSTICO DE DIABETES REFERIDA**

La fiabilidad, validez y consistencia de la información recogida de forma autorreferida por los pacientes acerca del estado de salud, han sido temas de interés para diversos investigadores, utilizando esta información para desarrollar estudios de prevalencia de enfermedades crónicas, como es el caso de la diabetes mellitus (*Robinson et al., 1997; Basterra-Gortari et al., 2007; Margolis et al., 2008; Huerta et al., 2009; Espelt et al., 2012; Schneider et al., 2012; Kabeya et al., 2014; Navin et al., 2015*).

El diagnóstico de la DM autorreferida puede subestimar su prevalencia, ya que puede existir una inadecuada clasificación de los pacientes con DM, puesto que éstos pueden no reconocer su condición de diabéticos y haber sido clasificados como no diabéticos, aunque diversos autores han confirmado que el diagnóstico de DM autorreferida es un sustituto razonable y fiable para el diagnóstico de DM en comparación con otros métodos diagnósticos bioquímicos (*García del Campo, 1995; Kriegsman et al., 1996; Heliövaara et al., 1993; Van der Velden et al 1998*).

En los sistemas de atención primaria de salud como es el caso de nuestro país, los médicos tienen una visión completa del estado de salud de sus pacientes. Por otra parte, los pacientes tienen un acceso fácil y frecuente a los servicios médicos, y este hecho favorece que los pacientes tengan más posibilidades de estar bien informados acerca de sus enfermedades, sobre todo en el caso de enfermedades crónicas como la diabetes.

En un estudio australiano reciente, de cohortes, de base poblacional sobre un gran número de población adulta (> 45 años) (*Comino et al., 2013*), el diagnóstico de DM fue determinado de forma autorreferida a partir de la respuesta a alguna de las cuestiones siguientes: “¿alguna vez un médico le ha dicho que tiene usted DM?”, “edad de inicio de la DM”, “medicación relacionada con la DM” o indicando la DM dentro de un apartado de “enfermedades importantes”. Los datos proporcionados del diagnóstico de DM autorreferida para identificar a los pacientes diabéticos fueron comparados con la información de diversos registros a través de datos administrativos, mostrando una alta sensibilidad y especificidad.

De forma similar, a nivel europeo, otro estudio longitudinal y multidisciplinar llevado a cabo por *Espelt et al., 2013*, que forma parte del proyecto SHARE (*Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*), en el cual han participado 11 países europeos incluido España, analizó las desigualdades socioeconómicas en la incidencia y prevalencia de la DM tipo 2 en Europa en población adulta > 50 años, recogiendo el diagnóstico de DM en los pacientes de forma autorreferida.

Otro estudio reciente realizado en nuestro país, el estudio DINO (*Diabetes, Nutrición, Obesidad*), el cual consistió en una encuesta de base poblacional

sobre la prevalencia de DM y factores de riesgo relacionados en una población del Sur de España, analizó la validez de los diagnósticos referidos de DM, hipertensión arterial (HTA) e hiperlipemia en una muestra representativa de adultos (1556 sujetos), concluyendo una buena validez para el diagnóstico de DM autorreferida por parte de los pacientes, siendo menor para la HTA e hiperlipemia (*Huerta et al., 2009*).

Estudios más recientes como el canadiense realizado por *Muggah et al., 2013*, sobre un número muy elevado de población adulta, evaluaron la validez y concordancia entre datos administrativos y la información autorreferida de varias enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes, recogida a través de encuestas, concluyendo una buena concordancia entre ambos diagnósticos.

En el Reino Unido, con los datos de la Encuesta Nacional Británica, se concluyó en un estudio realizado sobre una cohorte amplia, que los cuestionarios de población eran un método válido y adecuado para evaluar la diabetes, medida por la respuesta a una pregunta directa o por la información médica proporcionada por el propio paciente (*Pastorino et al., 2015*).

De forma similar el estudio australiano dirigido por *Navin et al., 2015*, estimó la prevalencia de varias enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes, en dos cohortes de mujeres de mediana edad y en la senectud, comparando el diagnóstico obtenido de forma referida con los datos de registros hospitalarios, concluyendo una alta sensibilidad y concordancia entre las dos fuentes de datos.

En un estudio noruego muy reciente (*Sheikh et al., 2016*), se analizó la fiabilidad de los diagnósticos referidos de diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 en

una amplia cohorte de mujeres de mediana edad, durante un periodo de seguimiento largo, 14 años, concluyendo una alta fiabilidad del diagnóstico referido de diabetes.

De este modo se pone de manifiesto que existen numerosos estudios que avalan como método preciso la determinación de la diabetes mellitus de forma autorreferida.

## **6. ESTUDIO NEDICES**

El estudio NEDICES, acrónimo del inglés *Neurological Disorders in Central Spain*, es un estudio poblacional longitudinal que incluye a población de 65 años o más, la cual se ha obtenido a través de los censos municipales de tres áreas del centro de España. Tiene dos tipos de objetivos: neurológicos y generales (*Bermejo-Pareja et al., 2007a*). Como objetivos neurológicos se plantea el análisis de diversos aspectos epidemiológicos de varias enfermedades neurológicas crónicas. Sus objetivos generales son el estudio del estado de salud, estilo de vida, factores de riesgo cardiovascular y su repercusión en la mortalidad de la misma.

Con todo lo expuesto hasta aquí, en el presente trabajo nos planteamos aclarar mediante un estudio poblacional basado en la cohorte del estudio NEDICES, la relación entre la diabetes en los pacientes ancianos y la mortalidad general, así como los diferentes factores que pueden influir en esta relación.







## **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

- 1.1 El riesgo de muerte en las personas con diabetes está incrementado con respecto a la población sin diabetes en la cohorte NEDICES (*Neurological Disorders in Central Spain*)
- 1.2 Los factores de riesgo asociados a la mortalidad en las personas con diabetes podrían ser diferentes a los de la población general.

## 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO

- 2.1 Analizar las características generales así como los factores de riesgo cardiovascular y la comorbilidad de la población diabética y no diabética.
- 2.2 Conocer la supervivencia a 5, 10 y 13 años de estudio tanto de la población diabética como de la población no diabética en función del sexo y del área, así como la supervivencia de la población diabética según el tiempo de duración de la enfermedad.
- 2.3 Analizar el riesgo de muerte a trece años de los sujetos con diabetes prevalente de la cohorte NEDICES, respecto a los participantes sin diabetes.
- 2.4 Estimar el impacto de la diabetes en la mortalidad global, mediante la mortalidad cruda y el cálculo de la proporción de riesgo atribuible a la población (PAR%).
- 2.5 Identificar aquellas características de las personas con diabetes que pudieran modificar el riesgo de muerte y condicionar las potenciales diferencias de mortalidad entre individuos.



# **IV. POBLACIÓN Y MÉTODOS**



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El trabajo actual consiste en un estudio analítico prospectivo tipo cohortes con análisis de supervivencia, cuyos datos han sido recogidos del estudio NEDICES, el cual ya ha sido descrito en detalle (*Morales et al., 2004; Bermejo et al, 2007*). Haciendo un breve resumen, el estudio NEDICES es un estudio poblacional longitudinal, en el que se incluyó a una población de personas con una edad igual o mayor a los 65 años, la cual se obtuvo de los censos municipales, siendo ésta la forma más precisa de seleccionar a la totalidad de una población definida, y cuyos objetivos eran por una parte neurológicos y por otra generales. Sus objetivos neurológicos han sido analizar aspectos epidemiológicos (prevalencia, incidencia y factores de riesgo) de varias enfermedades neurológicas crónicas como la demencia, enfermedad de Alzheimer, Parkinson y parkinsonismos, alteración cognitiva, accidente cerebrovascular (ACVA) o ictus, isquemia transitoria y temblor senil.

Dentro de sus objetivos generales destaca el estudio del estado de salud, estilo de vida, FRCV (evolución en el tiempo de seguimiento de la cohorte) y su repercusión en la mortalidad. Otros objetivos secundarios han sido analizar el estado de salud y la mortalidad de la cohorte en función de las características sociodemográficas, estilos de vida y enfermedades (neurológicas y sistémicas) que padecen los participantes de la misma, en tres zonas de la región del centro de España.

El estudio ha sido desarrollado por el equipo de Neuroepidemiología del Hospital Universitario Doce de Octubre, de Madrid, y ha estado financiado por diversas entidades públicas y privadas.



Sus características, número de participantes y elaboración rigurosa hacen que la cohorte NEDICES sea adecuada para el estudio de las EC y ENC del anciano.

## **2. POBLACIÓN ESTUDIADA**

Los integrantes de la cohorte NEDICES son personas con edad igual o superior a 65 años (refiriéndose a ellos como “ancianos” o “mayores”) (*Bermejo et al., 2001; Morales et al., 2004*). La edad de los participantes y los cálculos de población de las diferentes áreas de estudio seleccionadas se fijaron a fecha 31 de diciembre de 1993.

### **2.1 Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones**

Para obtener una población que representara de forma adecuada las diversas características socioeconómicas de nuestro entorno, se seleccionaron tres zonas del centro de España (figura 1): dos áreas urbanas (Getafe y Madrid) y un área rural (Arévalo, provincia de Ávila). Las características demográficas básicas de dichas poblaciones son las siguientes:

- a. Barrio de las Margaritas (Getafe). En el momento de inicio del estudio contaba con una población aproximada de 14.800 personas, de las cuales 2.134 eran mayores de 65 años, lo que representa un índice de envejecimiento del 15,5%. Getafe es un municipio de Madrid de unos 170.000 habitantes, compuesto en gran parte por personas de clase trabajadora (trabajadores de “cuello azul”) cuya principal fuente de empleo está en el sector servicios. Para el estudio se seleccionaron todos los mayores del censo municipal del citado barrio.

**FIGURA 1.** Localización geográfica de las poblaciones seleccionadas en el estudio NEDICES



- b. Barrio de Lista. Está situado en el centro de Madrid y forma parte del Distrito Municipal de Salamanca. Al inicio del estudio lo habitaban unas 150.000 personas, de las cuales el 16,5% tenía 65 años o más. Es un barrio de clase media y media-alta (trabajadores de “cuello blanco”), con una población activa dedicada principalmente al sector administrativo y comercio. Para este estudio se seleccionó una muestra proporcional, aleatoria y estratificada por grupos de quinquenios de edad y sexo, compuesta por 2.113 mayores obtenida del censo municipal del barrio.
- c. Zona rural de Arévalo (Ávila). Es un área rural formada por unos 38 pueblos pequeños con menos de 1.000 habitantes cada uno, en las cercanías de la ciudad de Ávila, a unos 125 km. al noroeste de Madrid. En su conjunto, los 38 pueblos sumaban, aproximadamente, 9.000 habitantes, excluyendo a los habitantes de Arévalo por considerarse como zona urbana. La población rural se encuentra muy envejecida, con un índice de

envejecimiento cercano al 24%, y se dedica fundamentalmente a la agricultura. La población censal fue de 2.148 habitantes del área rural de Arévalo incluida en el estudio.

## **2.2 Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional**

Se siguieron los siguientes criterios para elegir estas tres zonas:

- a. Población censal de aproximadamente 2.000 mayores. Resulta un tamaño adecuado para poder evaluar la prevalencia e incidencia a tres años de las enfermedades neurológicas y generales investigadas por cada área.
- b. Registros informáticos con datos médicos de atención primaria en cada área de salud.
- c. La buena relación entre el grupo de neurólogos y epidemiólogos del estudio NEDICES, y con los médicos de atención primaria y autoridades locales, para intentar disminuir el rechazo a participar en el estudio, y así poder completar la información con los datos médicos en aquellos casos de rechazo.
- d. Existencia de suficientes diferencias de estructura socioeconómica que permitieran obtener una población total de estructura social, nivel educativo y socioeconómico, estilo de vida y lugar que hiciera posible el análisis de los diferentes FRCV en las distintas enfermedades a estudiar. La diferente estructura social de las poblaciones permitía tener una mezcla de población anciana con diferentes estilos de vida y FRCV.
- e. Poblaciones que pudieran ser atendidas por un único equipo de neurólogos (Hospital Universitario Doce de Octubre) para tener criterios diagnósticos más uniformes.

### **2.3 Criterios de selección**

El Ayuntamiento de cada municipio proporcionó un censo regular de la población donde se incluía información sobre el sexo, fecha de nacimiento, domicilio y nivel educativo, una vez expuestos los objetivos del estudio. Las condiciones precisas de elegibilidad de la población anciana en las tres áreas para poder participar en el estudio fueron:

- Estar vivo y localizable
- Tener residencia censal en las áreas descritas a fecha 31-12-1993
- Tener residencia real durante seis o más meses en 1993 en dichos municipios, para evitar los problemas de seguimiento que conllevan que los ciudadanos empadronados en un municipio residieran en otro

El estudio incluyó como elegibles a los mayores que vivían en su domicilio o en instituciones siempre que estuvieran ubicadas en el área o cerca de ella, excluyendo a los empadronados en el área pero institucionalizados fuera de ella. La investigación obtuvo datos a través de familiares y personas encargadas del cuidado de los mayores en las tres zonas.

La recogida de datos se obtuvo mediante entrevista realizada por encuestadores legos de las distintas áreas y la información fue proporcionada por los propios pacientes y en algunos casos mediante los allegados, médicos de familia, enfermeras y trabajadores sociales.

### **3. METODOLOGÍA GENERAL DEL ESTUDIO**

Las ENC son en ocasiones de difícil diagnóstico y requieren la participación de especialistas. De este modo la dedicación por parte de los especialistas a estudios con un gran número de participantes no sería factible,

tanto por motivos económicos como por el tiempo que supondría la dedicación a su estudio. Así, para que los estudios epidemiológicos poblacionales se puedan llevar a cabo, se precisa una metodología denominada cribado o tamizaje (*Anderson y Kalton, 1990; Bermejo 2003*), que consiste principalmente en la realización de un test de detección de la enfermedad a estudio en toda la población, y sólo los sujetos que dan un resultado positivo son estudiados por especialistas. Esta metodología se realiza en dos fases, en la fase I o de cribado se realizan encuestas a toda la población que se ha elegido; en la fase II o de diagnóstico, se estudian sólo los posibles casos que han presentado un cribado positivo, y se emite un diagnóstico. Este proceso se puede observar en la figura 2. La fase I fue llevada a cabo por investigadores legos, es decir, encuestadores sin capacitación médica, estudiantes o amas de casa de cada área, en la que se realizó una recolección de datos demográficos, de salud, estilos de vida y otros y detección de las posibles ENC que son investigadas. La fase II se realizó por especialistas que fueron entrenados en el diagnóstico de las enfermedades que iban a ser objeto de investigación (*Koepsell y Weiss, 2003*), con un estudio detenido de los posibles casos por neurólogos en un centro sanitario o en caso de no ser posible acceder al centro sanitario, en el propio domicilio del paciente. También se realizó un estudio previo de sensibilidad de los instrumentos de cribado para calcular la eficacia del mismo, y un estudio de falsos negativos para el cribado para verificar de nuevo en el estudio de campo esta eficacia (*Bermejo, 2003*).

## 4. FASES DEL ESTUDIO

### 4.1 Fase I

Se envió una carta de presentación a cada sujeto elegible en la que el equipo hacía una descripción del estudio. La carta se acompañaba de documentación de salutación e invitación a participar, provenientes de las autoridades municipales sanitarias del área. En la carta se indicaban las llamadas telefónicas subsiguientes para concertar una cita para la entrevista de la fase I. El estudio fue divulgado en prensa y en televisión local (Telemadrid).

Cuando el ciudadano aceptaba participar en la entrevista, ésta se realizaba en el centro de salud o consultorio local del SNS (Sistema Nacional Salud) más cercano al domicilio del paciente, o en el propio domicilio si por diversas razones, así lo prefería. Se invitaba al anciano elegido y a un acompañante (familiar más próximo). El participante debía firmar un consentimiento informado de aceptación a participar en el estudio al inicio de la entrevista, y debía aportar la medicación que estaba tomando durante la última semana, llevando los envases correspondientes para comprobar la información, así como los informes médicos disponibles. En caso de que existieran dudas, se contactó con el médico de familia correspondiente. El cuestionario de salud y cribado neurológico estaba muy estructurado, y se leía prácticamente palabra por palabra. La realización del cuestionario incluía también la práctica de los procedimientos del estudio EPICARDIAN (*Gabriel et al, 1996*) (medidas antropométricas, presión arterial y muestras capilares de glucemia y colesterol), a quien aceptaba. La duración media de la entrevista en esta primera fase fue de 40-60 minutos, aunque en ocasiones se podía prolongar más. El entrevistador rellenaba los epígrafes del cuestionario y al final de la entrevista

podía escribir algún comentario libre sobre aspectos que considerase relevantes de la misma (tabla 8).

Cuando un participante no respondía a la carta de presentación o llamada telefónica, se le reenviaba otra carta y se repetían por lo menos otras seis llamadas telefónicas a horas y días diferentes. Si de este modo no se lograba contactar con el sujeto elegible, se recurría a los vecinos, porteros del domicilio o al médico de familia para conseguir información adicional del ciudadano mediante esta vía indirecta o por una llamada telefónica de un médico del estudio. Para evitar malos entendidos y aumentar la confianza del estudio, los entrevistadores del barrio Lista y del barrio Las Margaritas portaban una carta de identificación expedida por las autoridades sanitarias y municipales. En el área rural no fue necesario este proceder.

A los ciudadanos que rechazaron participar en la entrevista cara a cara con el entrevistador y que se encontraban ubicados en las dos áreas de Madrid, se les remitió por correo una carta que contenía dos hojas, una hoja explicativa del estudio y otra con un cuestionario abreviado (minicuestionario) sobre características demográficas, EC y ENC padecidas, toma de medicación habitual en la última semana, y el nombre y dirección de su médico de familia. Se aportaba un sobre timbrado para la devolución de dicho cuestionario a la dirección del equipo NEDICES.

**TABLA 8.** *Protocolos de la Fase I. Corte basal. Cuestionario (cara a cara)*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Información demográfica del seleccionado (sexo, edad, fecha nacimiento, dirección postal, teléfono, área de estudio y otras preguntas relacionadas). Datos similares con respecto al acompañante además de la relación con el participante y frecuencia de contactos</li> <li>• Cumplimentación del protocolo (lugar de la entrevista, motivos de negativas y otros)</li> <li>• Consentimiento informado (firma y fecha). Datos del entrevistador y observaciones</li> <li>• Escalas de cribado de demencia: MMSE-37, FAQ de Pfeffer</li> <li>• Información demográfico-social (estado civil, escolarización, historia vital de residencia y de trabajos desempeñados, hogar, convivencia y vínculos sociales con los convivientes)</li> <li>• Datos antropométricos. Peso, talla. Evolución del peso en el último año</li> <li>• Actividad física diaria (horas de sueño y de actividad: sedentaria, ligera, moderada e intensa)</li> <li>• Salud percibida (los tres grupos de preguntas y respuestas de la ENS*)</li> <li>• Encuesta de enfermedades crónicas y FRCV*</li> <li>• Ataque cardíaco (preguntas condicionadas, máximo 13 preguntas)</li> <li>• Diabetes Mellitus (siete preguntas sobre diagnóstico, duración y terapias)</li> <li>• HTA* (seis preguntas sobre diagnóstico, duración y terapias)</li> <li>• Colesterol (cuatro preguntas sobre diagnóstico, duración y terapias)</li> <li>• Hábitos de vida: ingesta de alcohol y tabaquismo</li> <li>• Cribado de enfermedades neurológicas y FR* específicos</li> <li>• Accidente cerebrovascular (cribado: cuatro preguntas, si alguna era positiva se hacían nuevos bloques de preguntas, que en el caso de diagnóstico previo positivo de ictus se elevaban a 10 preguntas más)</li> <li>• Parkinsonismo y temblor (tres preguntas de cribado)</li> <li>• Depresión (preguntas condicionadas, máximo 21)</li> <li>• Trauma craneal grave (preguntas condicionadas máximo 19)</li> <li>• Antecedentes familiares de enfermedades neurológicas (padres, hermanos, hijos)</li> <li>• Bloque de preguntas sobre otras enfermedades crónicas: anemia, artrosis, bronquitis crónica, cáncer o tumores, cataratas, problemas visuales, fractura de cadera, osteoporosis, sordera, problemas nerviosos y depresivos, trastornos de la circulación y varices, problemas de próstata</li> <li>• Fármacos tomados la última semana (nombre de los fármacos y dosis)</li> <li>• Observaciones generales del entrevistador, características de la entrevista</li> <li>• Persona de contacto y datos de la misma</li> <li>• Observaciones generales: colaboración, enfermedades, rendimiento cognitivo u otras</li> </ul>
*ENS: Encuesta Nacional de Salud; *FR: factores de riesgo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular

Se realizó un cuestionario más extenso y completo que el minicuestionario para aquellos participantes que rechazaron el protocolo cara a cara o el cuestionario abreviado postal, siendo cumplimentado por su médico de familia (y de forma ocasional por otro informante). Este cuestionario estaba formado por 3 folios de preguntas sobre salud física, EC, ENC y medicación. El cuestionario fue enviado por correo postal o entregado a los médicos de familia correspondientes, y recogidos personalmente por miembros del estudio NEDICES (tabla 9).



**TABLA 9.** *Protocolos de la Fase I. Corte basal. A. Minicuestionario enviado por correo. B. Cuestionario Médico de Familia. C. Cuestionario de fallecimiento*

<b>A.</b>	<b>MINICUESTIONARIO ENVIADO POR CORREO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Desea recibir la llamada de un encuestador? SÍ NO</li> <li>• ¿Qué medicación toma? (abierta)</li> <li>• ¿Padece o ha padecido una de las siguientes enfermedades? (marcar lo que proceda): sordera, artrosis, enfermedades del corazón, DM, HTA, pérdida de memoria progresiva, Parkinson, temblores, ataque cardíaco, bronquitis crónica, osteoporosis, varices, próstata, otras (abierto)</li> <li>• ¿Ha padecido trombosis cerebral? ¿Cuándo?</li> <li>• ¿Cómo cree que es su salud? (Primera de las cinco de la ENS)</li> <li>• Diga, por favor, el nombre, dirección y teléfono de su médico de familia</li> </ul>
<b>B.</b>	<b>CUESTIONARIO MÉDICO DE FAMILIA</b> (Si no se realizó cuestionario completo o minicuestionario) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicación actual del participante (abierta)</li> <li>• Salud subjetiva. Comparación con las personas de su edad. Segunda pregunta de la ENS*</li> <li>• Padecimiento de DM, HTA, hipercolesterolemia, infarto de miocardio o ángor pectoris, ENC (demencia, ictus o AIT, parkinsonismo, temblor), otras enfermedades crónicas (abierta). Tratamientos específicos para ellas</li> <li>• ¿Tiene informes hospitalarios el participante? (adjuntar)</li> </ul> <p>*Si era posible la entrevista con el participante (perteneciente al cupo médico) se preguntaba también la primera pregunta de la ENS y se contemplaba la información sobre EC y fármacos</p>
<b>C.</b>	<b>CUESTIONARIO DE FALLECIMIENTO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha de fallecimiento. Fuente de la información del fallecimiento (familiar, vecino, otro)</li> <li>• Lugar de defunción. Fuente de información sobre la causa (certificado, informe médico, otros)</li> <li>• Causas de muerte (abierta).</li> </ul>

## 4.2 Fase II

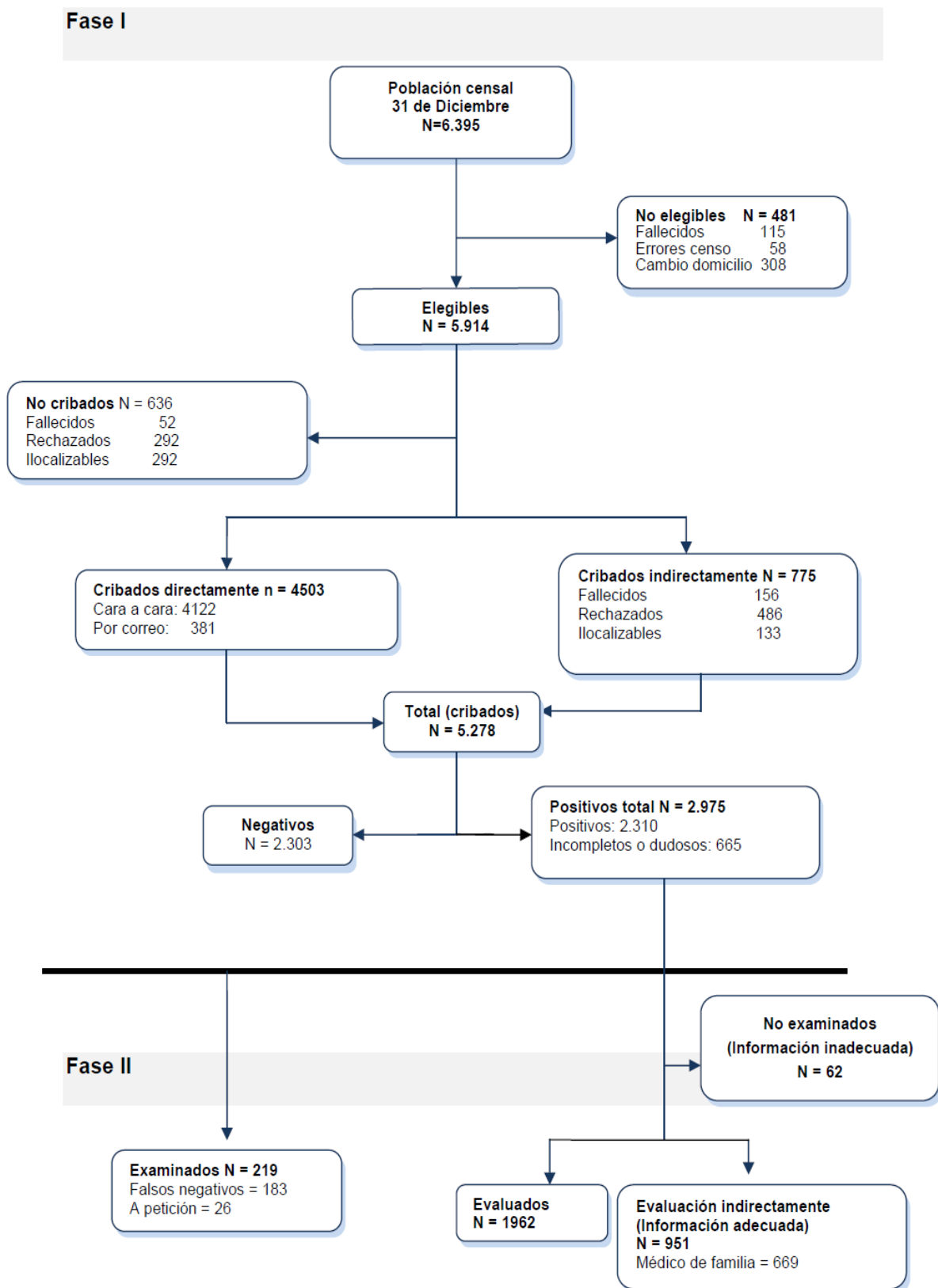
En esta segunda fase los individuos con un cribado positivo (o dudoso) para alguna de las enfermedades neurológicas: < 24 puntos en la versión en español del MMSE de Folstein y > 5 en el FAQ de Pfeffer, para la demencia, o alguna respuesta positiva a los cuestionarios de cribado en ictus, parkinsonismo, o temblor (véanse tablas 10 y 11) fueron los destinatarios de la intervención. Esta fase fue realizada por el equipo de neurólogos del estudio.

La fase II se realizó principalmente en centros de salud o consultorios del SNS, u Hospitales (Hospital Universitario Doce de Octubre y Hospital Universitario de La Princesa), aunque fue necesario realizar a muchos ciudadanos

incapacitados la entrevista en sus domicilios. Dicha entrevista fue llevada a cabo por el propio neurólogo cara a cara, con una duración media de entre 20 y 40 minutos, y en ella se indicaba el inicio de las enfermedades neurológicas y su relación con el día de prevalencia. El día de prevalencia se estableció a fecha 01/05/1994 y la presencia de las enfermedades neurológicas estudiadas (parkinsonismo, demencia, temblor e ictus) debían estar presentes o no ese día para considerar al paciente del estudio afecto o no de dichas patologías. La evaluación incluía una anamnesis semiestructurada, una exploración neurológica y un examen del estado mental, a menudo con la realización de un nuevo MMSE-37. Cuando el paciente rechazaba la realización de la exploración neurológica, siempre que existiera información adicional, bien informes hospitalarios, del especialista o del médico de familia, la entrevista en estos casos se hacía por teléfono. Los casos dudosos o que precisaban un examen más detenido, eran remitidos al hospital de referencia del estudio para ser evaluados por neurólogos o enviados a sus médicos de familia para la realización de pruebas adicionales. Este procedimiento también se realizó si durante la evaluación aparecía alguna enfermedad sistémica no detectada (figura 2).

En el segundo corte de 1997, se modificó levemente el cuaderno de recogida de datos, aumentando el contenido de la información general a recoger (unos 800 ítems por participante). También se amplió el cuestionario de los médicos de familia a los participantes que no quisieron ser evaluados directamente. El resto de los cuestionarios (minicuestionario postal y cuestionario de fallecimiento), así como el protocolo de cribado para enfermedades neurológicas, no se modificaron.

**FIGURA 2.** Diagrama de flujo del corte basal (1994)



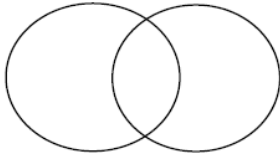
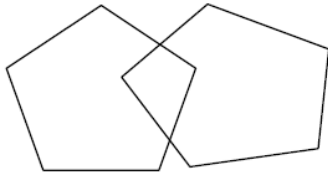
**TABLA 10.** *Cuestionario de Actividades Funcionales (FAQ de Pfeffer, 1982)*

<p><b>PREGUNTAS (11 ítems)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Maneja/administra su propio dinero?</li> <li>• ¿Puede hacer solo/a la compra?</li> <li>• ¿Puede prepararse solo/a el café o el té y luego apagar el fuego?</li> <li>• ¿Puede hacerse solo/a la comida?</li> <li>• ¿Está al corriente de las noticias de su vecindario o comunidad?</li> <li>• ¿Puede prestar atención, entender y discutir las noticias de la radio y programas de TV, libros y revistas?</li> <li>• ¿Recuerda si queda con alguien y de las fiestas familiares o de los días festivos?</li> <li>• ¿Es capaz de manejar su propia medicación?</li> <li>• ¿Es capaz de viajar solo/a fuera de su barrio y volver a casa?</li> <li>• ¿Saluda apropiadamente a sus amistades?</li> <li>• ¿Puede salir a la calle solo/a sin peligro?</li> </ul>
<p><b>Puntuación en cada ítem</b></p> <p><b>0:</b> lo puede realizar (nunca lo hizo pero lo podría hacer)</p> <p><b>1:</b> lo realiza con dificultad pero se maneja solo/a (nunca lo hizo, ahora tendría dificultad)</p> <p><b>2:</b> requiere ayuda para su ejecución</p> <p><b>3:</b> totalmente dependiente</p> <p><b>Puntuación total:</b></p> <p>Suma todos los puntos de cada ítem; (existe un baremo especial efectuado por Pfeffer et al., 1982)</p>

**TABLA 11. MMSE – 37 (Adaptación de Folstein)**

	Puntuación	Correcto	Incorrecto
1. ¿Qué día de la semana es hoy?	1	1	0
2. ¿Qué fecha es hoy día? correcto del mes	1	1	0
3. ¿En qué mes estamos?	1	1	0
4. ¿En qué estación del año estamos?	1	1	0
5. ¿En qué año estamos?	1	1	0
¿Cuál es la dirección de este edificio?	1	1	0
6. Calle y número	1	1	0
7. País	1	1	0
8. Ciudad	1	1	0
9. Dígame los nombres de dos calles cercana (a este centro)	1	1	0
10. ¿En qué piso estamos?	1	1	0
Ahora le voy a nombrar objetos, después repítalos. Recuérdelos porque le pediré que vuelva a nombrarlos en unos minutos.			
11. Manzana	1	1	0
12. Mesa	1	1	0
13. Peseta	1	1	0
Número de ensayos:			
¿Puede usted restar 7 de 100 y seguidamente restar 7 del resultado obtenido y continuar restando 7 hasta que yo le diga que termine?			
Anotar 1 punto por cada respuesta correcta. Finalice después de cinco respuestas.			
14. a	1	1	0
15. a	1	1	0
16. a	1	1	0
17. a	1	1	0
18. a	1	1	0
Ahora voy a decirle un número de cinco cifras y quiero que me lo repita al revés. El numero es 1-3-5-7-9			
14.b	1	1	0
15.b	1	1	0
16.b	1	1	0
17.b	1	1	0
18.b	1	1	0

**TABLA 11. Continuación. MMSE – 37 (Adaptación de Folstein)**

	Puntuación	Correcto	Incorrecto
“Ahora diga las tres palabras que le pedimos que recordara”			
19. Manzana	1	1	0
20. Mesa	1	1	0
21. Peseta	1	1	0
Total de palabras recordadas			
Muéstrele el reloj de pulsera (anote 1 si la respuesta es correcta)			
22. ¿Qué es eso?	1	1	0
Muéstrele un lapicero (anote 1 si la respuesta es correcta)			
23. ¿Qué es eso?	1	1	0
24. “Me gustaría que usted repitiera la frase que le voy a decir”: (solamente un intento)	1	1	0
“En un trigal había tres tigres”			
Muéstrele una hoja de papel en la que este escrito “cierre los ojos” (anote 1 se el sujeto los cierra)			
25a. “Lea las palabras escritas en este papel y después haga lo que dice”	1	1	0
Muéstrele un dibujo con un sujeto con los brazos levantados			
25b. “Mire este dibujo y haga lo mismo” (puntúe 1 si el sujeto levanta los brazos)	1	1	0
26. “le voy a dar a usted un papel. Tómelo con su mano derecha, dóblelo por la mitad con ambas manos y colóquelo sobre sus rodillas”	3	3	0
(puntúe 0, ninguna acción correcta; 1, una correcta; 2, dos correctas; 3, tres correctas)	1	1	0
27. “Escriba una frase completa en este papel” (la frase debe tener sujeto, verbo y tener sentido, no cuente faltas de ortografía ni gramaticales al puntuar.			
Pida al paciente que copie estos dos dibujos (la respuesta es correcta si existe intersección entre los dos pentágonos de modo que en su unión formen una figura de cuatro lados y si todos los ángulos en los pentágonos han sido conservados. Los círculos deberán solaparse menos de la mitad)			
	1	1	0
	1	1	0
28a. Pentágonos			
28b. Círculos			
Total MMSE (0-37 puntos)			

## **5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Se aconsejó a los participantes acudir acompañados de un familiar o allegado, llevando consigo toda la información médica (informes del médico de familia, informes hospitalarios o del especialista) así como la medicación que estaban tomando durante la última semana para poder corroborar los diagnósticos que indicaban. El equipo aceptó toda la información de los pacientes respecto a las enfermedades sistémicas y medicación, salvo en los casos que se presumía un error. De este modo, la información de las enfermedades padecidas, medicación y estilo de vida fueron autorreferidas (aunque fueron constatadas por informes médicos y de allegados). En el caso de las enfermedades neurológicas estudiadas y en el infarto de miocardio (estudio EPICARDIAN) (*Gabriel et al., 1996*), se llevó a cabo un diagnóstico clínico, propio del equipo de investigación, a través de diagnósticos estandarizados e internacionales (*Bermejo et al., 2001; Morales et al., 2004*), bajo el consenso de los especialistas del estudio NEDICES.

## **6. CUESTIONARIOS DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN**

El protocolo del estudio NEDICES consta de un amplio cuestionario que debía ser cumplimentado por todos los participantes o allegados. Dicho cuestionario fue realizado por entrevistadores legos y constaba de unos 500 ítems que evaluaban datos demográficos (estado civil, nivel de escolarización, historia vital de residencia y de trabajos desempeñados, hogar, convivencia, vínculos sociales con los convivientes), estado general de salud (salud subjetiva, enfermedades crónicas, capacidad funcional, consumo de fármacos), FRCV y varias características del estilo de vida como ingesta de alcohol, ejercicio físico, hábito tabáquico y otras. Asimismo constaba de un protocolo de

cribado para varias enfermedades neurológicas: demencia, temblor, ictus, isquemia cerebral transitoria (ICT).

Respecto a las EC y FRCV la pregunta que se realizó fue: “¿*padece usted o le ha dicho un médico que tiene usted alguna de las siguientes enfermedades o trastornos crónicos?*”. A continuación se enumeraban las EC más frecuentes, y se identificaban para que fueran las mismas que en el estudio EPESE norteamericano (Coroni- Huntley et al., 1986). Estas enfermedades constaban de 3 posibles respuestas: el participante las padecía (*sí*), no las padecía (*no*) o no lo sabía o no se lo habían dicho (*ns/nc*). Las enfermedades de las que se obtuvo información, además de las neurológicas, fueron: anemia, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades oncológicas, cataratas, fractura de cadera, osteoporosis, alteraciones de la vista, problemas nerviosos, trastornos depresivos, problemas de la próstata, sordera, trastornos de la circulación y varices, entre otros.

Los FRCV y enfermedades cardiovasculares fueron HTA, hipercolesterolemia, diabetes e infarto de miocardio, con varias preguntas específicas que fueron adaptadas del Proyecto MONICA (World Health Organization, 1990).

El cuestionario del estudio EPICARDIAN, a través del cual se realizó el estudio epidemiológico de cohortes sobre FRCV en ancianos en España, en el que participó la población de Begonte (Lugo) además de las tres poblaciones del estudio NEDICES, para recoger información sobre la DM fue el siguiente (tabla 12):



**TABLA 12.** Cuestionario sobre diabetes mellitus

1. Alguna vez le ha dicho un médico que tuviera Vd. DIABETES (azúcar en la sangre)?			
<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no (pasar a hipertensión)	<input type="checkbox"/> ns/nc	
1a. ¿Qué edad tenía?			
<input type="text"/> años	<input type="checkbox"/> ns/nc		
¿Cuántos años hace?			
<input type="text"/> años	<input type="text"/> meses	<input type="text"/> días	<input type="checkbox"/> ns/nc
2. ¿Toma Vd. alguna pastilla para el azúcar (diabetes)?			
<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> ns/nc	
2a. ¿Cuánto tiempo lleva tomándola?			
<input type="text"/> años	<input type="text"/> meses	<input type="text"/> días	<input type="checkbox"/> ns/nc
3. ¿Se inyecta insulina?			
<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> ns/nc	
3a. ¿Cuánto tiempo lleva poniéndose insulina?			
<input type="text"/> años	<input type="text"/> meses	<input type="checkbox"/> ns/nc	
4. ¿Le ha puesto el médico una dieta para la diabetes?			
<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> ns/nc	
4a ¿Cuánto tiempo hace?			
<input type="text"/> años	<input type="text"/> meses	<input type="text"/> días	<input type="checkbox"/> ns/nc
<b>ESTUDIO EPICARDIAN. CUESTIONARIO FASE DOMICILIARIA</b>			

Por tanto la recogida de información acerca del diagnóstico de DM fue de forma autorreferida, a través de las preguntas: “¿*alguna vez algún médico le ha dicho que tuviera Ud. diabetes*”?; las posibilidades de respuestas eran “sí”, “no”, o “no sabe, no contesta”. En caso afirmativo se preguntaba por la edad de inicio y desde cuánto tiempo. Se continuaba con el cuestionario interrogando acerca del tratamiento, o bien con medicación oral, o bien con insulina, así como por el tiempo que llevaban con tratamiento oral o insulina en caso de que la respuesta

fuera afirmativa: “¿toma ud. alguna pastilla para la diabetes?”; las posibilidades de respuesta de nuevo eran “sí”, “no” o “no sabe, no contesta”; “¿cuánto tiempo lleva tomándola?”, “¿se inyecta insulina?” con posibilidades de respuesta “sí”, “no” y “no sabe no contesta”; en caso afirmativo se preguntaba: “¿cuánto tiempo lleva poniéndosela?”. También se interrogaba acerca de la dieta en relación con la DM: “¿le ha puesto algún médico alguna dieta para la diabetes?” de nuevo con las posibilidades de respuesta “sí”, “no” y “no sabe, no contesta”. En caso afirmativo, se preguntaba por el tiempo que llevaba con la dieta: “¿cuánto tiempo hace?”.

La primera pregunta con la que se iniciaba el cuestionario sobre DM, “¿alguna vez algún médico le ha dicho que tuviera Ud. diabetes?”, aumentaba la validez del diagnóstico autorreferido.

De este modo en nuestro estudio, los sujetos fueron clasificados como diabéticos o no, no sólo en base al conocimiento de los propios pacientes, sino también porque en caso de duda se consultaba siempre con el médico de atención primaria de cualquiera de las tres áreas estudiadas, ya que disponían de datos digitalizados de sus listados.

## **7. EQUIPO INVESTIGADOR**

Las dudas que surgieron a lo largo del estudio sobre diversos aspectos fueron resueltas por dos epidemiólogos. Existía un responsable local por cada área, siendo revisada la fase I por monitores: una enfermera y dos sociólogos se encargaban de controlar las citas, la adecuada cumplimentación de los protocolos y la informatización de datos. Los entrevistadores legos fueron prácticamente estudiantes de trabajo social o enfermería.

### **7.1 Aprendizaje y entrenamiento de miembros del equipo**

Por diversos aspectos, sobre todo condicionantes económicos, los entrevistadores de Madrid (barrio las Margaritas y barrio Lista), fueron entrenados de forma separada a los de Arévalo para llevar a cabo el estudio, mediante 6-7 sesiones de aprendizaje a lo largo de 15 días, durando cada sesión entre 2 y 3 horas, y en las que se trataban diversos aspectos del estudio, como estado de salud, FRCV, preguntas del cribado neurológico sin olvidar la cumplimentación sobre todo del MMSE y FAQ de Pfeffer, para lo cual se utilizaron 6 entrevistas grabadas de cribado. El equipo director del entrenamiento fue el mismo en ambas localizaciones. Cuando finalizó el aprendizaje, cada entrevistador realizó una entrevista con un sujeto y se le habilitó para el estudio mediante un certificado de capacitación. La misma metodología y el mismo esquema de instrucción se aplicaron en el área rural (centro de salud del SNS de Arévalo).

## **8. CONTROL DE CALIDAD**

Los supervisores de área eran responsables de revisar cada cuestionario, y en los casos en los que el protocolo resultaba incompleto, se intentaba completar la información que faltaba a través de nuevos contactos telefónicos, en la mayoría de los casos con el propio paciente o su médico de familia. Los informes hospitalarios que fueron de interés, sobre todo de enfermedades neurológicas, y que no portaba el participante, fueron revisados en el hospital de ingreso. En la zona urbana, los casos de fallecimiento en los que no se obtuvo información sobre la causa de su muerte por familiares o su médico de familia, se investigaron en el Registro de Mortalidad de la

Comunidad de Madrid, mientras que en el área rural de Arévalo esta información fue dada por los propios médicos de familia.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio NEDICES fue aprobado por los comités éticos y de investigación de los Hospitales Universitarios “Doce de Octubre” y “La Princesa” de Madrid. Para participar en el proyecto fue imprescindible la firma de un consentimiento informado por parte del ciudadano, o bien de un allegado en caso de imposibilidad del mismo, y de un familiar cuando existía afectación cognitiva o sensorial grave del participante. Toda la información obtenida en el estudio ha sido guardada en archivos numerados sin nombre, así como de forma confidencial en ordenadores y despachos únicamente accesibles al equipo investigador.

## **10. AYUDAS RECIBIDAS POR EL ESTUDIO NEDICES**

El estudio NEDICES ha sido realizado fundamentalmente con ayudas de investigación de agencias públicas, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 93/0773; 96/1993), Comunidad de Madrid (CAM 94/0032 y 05/010/96) y Ministerio de Educación y Ciencia, C.I. de Ciencia y Tecnología (PB 1225-C04). La red CIEN proporcionó becarios que han colaborado con las publicaciones y finalmente se dispuso de ayudas a la investigación en 2004 de la Junta de Castilla y León, de la Fundación Mutua Madrileña (2006) y del FIS (07-9/pi061580) para el estudio de la mortalidad de la cohorte. La asociación científica AEINN facilitó a los neurólogos algunos viajes a las áreas de estudio y reuniones. La Fundación Pfizer y la Fundación Neurociencias y Envejecimiento han contribuido al análisis de los FRCV.

## **11. MIEMBROS DEL ESTUDIO NEDICES**

Desde su comienzo, el estudio NEDICES ha sido coordinado por el Dr. Don Félix Bermejo Pareja, anterior jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid, ya jubilado, el cual ha contado con la participación de numerosos colaboradores en las distintas fases:

- Coordinadores, psicólogos, monitores: M. Alonso, J.G. Castilla, C. Gómez, Pérez del Molino, V. Puertas-Martín, C. Rodríguez, C. Saiz, F. Sánchez-Sánchez.
- Informáticos y estadísticos: G. Fernández, R. Trincado, P. Rodríguez.
- Sociólogos: J. M. Morales, J. Rivera- Navarro.
- Epidemiólogos: R. Boix, R. Gabriel, A. Gómez de la Cámara, M. J. Medrano, F. Pozo.
- Neurólogos: J. Benito-León, A. Berbel, J. Díaz-Guzmán, C. Fernández, A. Martínez-Salio, J.A. Molina, J. Olazarán, I.J. Posada, J. Porta-Etessam, J. Rodríguez, M. de Toledo, A. Villarejo.
- Geriatras: E. Carrillo, M.T. Jiménez, V. Domingo, S. Vega.
- Asesores: J.I. González- Montalvo, E. Louis, A. Portera- Sánchez.
- Supervisores: F. Pérez del Molino, M. Alonso, C. Gómez.

Esta es una breve lista, ya que el estudio no hubiera sido posible sin la colaboración de los médicos de familia y las autoridades sanitarias y municipales de las áreas geográficas donde se llevó a cabo el estudio.

## **12. REGISTRO DE MORTALIDAD**

Los datos sobre la mortalidad fueron recogidos desde el día de la entrevista hasta el día 31 de diciembre de 2007. La fecha de fallecimiento de

los sujetos se obtuvo del registro de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), después de conseguir los permisos oportunos. En nuestro país, a todos los individuos fallecidos se les expide un Certificado de Defunción el cual es cumplimentado por un médico en el momento en que se produce la muerte. Este certificado es remitido a la autoridad competente en la localidad donde residía el sujeto fallecido y la información es almacenada en el Registro Nacional de Población. La causa de la muerte se estableció mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en su novena revisión (CIE-9) desde el año 1980 hasta 1999 y la CIE-10 a partir de esa fecha. Fueron clasificadas siete categorías de enfermedades: enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular (embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, rotura cardíaca o aórtica y asistolia), enfermedad respiratoria, cáncer, procesos osteoarticulares, genitourinarios o gastrointestinales e infecciones.

### **13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis descriptivo de las características sociodemográficas de la cohorte se expresa en proporciones y medias con desviación estándar (DE). La distribución de las variables categóricas se comparó a través de las tablas de contingencia y las diferencias se establecieron mediante la prueba de Chi-cuadrado, determinando la prueba  $p$  de significación estadística para valores de  $<0,05$ .

Para el estudio de riesgo de muerte asociado a la DM se utilizaron dos tipos de análisis:

- Bivariantes, dentro de los cuales está el análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier, para poder estimar el tiempo promedio de supervivencia en el periodo estudiado y sus intervalos de confianza (IC). Mediante el estadístico Log-Rank test se determinó la igualdad o no de las distribuciones de supervivencia. Las curvas de supervivencia se realizaron también con el método de Kaplan-Meier.
- Multivariados: se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox con la diabetes referida como variable independiente y ajustada por el resto de variables que pudieran ser confusoras. Las covariables de interés fueron seleccionadas en base a la evidencia encontrada en la literatura o porque eran factores potencialmente relacionados con el riesgo de muerte nuevamente por datos de la literatura o de la propia cohorte. Se estimó el riesgo de mortalidad asociado a DM mediante la Hazard Ratio (HR) con un nivel de significación del 95% y sus respectivos IC. Un HR mayor que 1 representa un riesgo aumentado de muerte, mientras que un HR menor que 1 expresa que la probabilidad de muerte disminuye. De esta manera se construyó un modelo final de regresión de Cox robusto. Así, como variables de control se incluyeron:
  - Sexo, variable dicotómica: mujer, hombre.
  - Edad categorizada en grupos: 65-69, 70-74, 75-79, 80-89 y  $\geq 85$  años.
  - Salud subjetiva: categorizada en 5 grupos (muy buena, buena, regular, mala, muy mala).

- Nivel educacional: años de estudio formales y nivel de alfabetización (analfabeto, saber leer/escribir, estudios primarios, estudios bachiller/superior).
- Salud objetiva: medida mediante el consumo de fármacos (categorizada en dos grupos; ingesta de 0 ó 1 fármaco, ingesta de 2 o más fármacos) y las comorbilidades o trastornos crónicos: anemia, artrosis, cataratas, osteoporosis, problemas de visión, sordera, depresión, problemas circulatorios, problemas nerviosos, todas ellas binarias.
- Índice de masa corporal (IMC) calculado mediante la fórmula: peso (Kg)/talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) y categorizado en normopeso (IMC: 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC: 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC ≥30 Kg/m<sup>2</sup>).
- Otros FRCV: HTA (binaria), tabaquismo (binaria), hipercolesterolemia (binaria).
- Versión validada del cuestionario de actividades funcionales de Pfeffer (Functional Activities Questionnaire, FAQ) que mide discapacidad, categorizada en dos grupos: <6 puntos (sin discapacidad) y ≥6 puntos (con discapacidad) (*Pfeffer et al. 1981, Pfeffer et al. 1982*).
- Otras enfermedades que influían potencialmente en la mortalidad: EPOC, fractura de cadera, cardiopatía isquémica, neoplasias, demencia, accidente cerebrovascular.
- Consumo de alcohol: categorizada como sí/no.
- Horas de sueño: categorizada en <6 horas de sueño, entre 7-8 horas de sueño y >8 horas de sueño.



- Actividad física: categorizada en actividad física intensa, moderada o sedentaria. Las preguntas sobre actividad física evaluaron subjetivamente las horas diarias que el paciente dedicaba a una actividad como sedentaria si únicamente realizaba las tareas del hogar o paseaba por el domicilio, moderada si realizaba paseos fuera de casa de < 1 kilómetro (Km) al día e intensa si realizaba paseos fuera de casa > 1km o realizaba algún deporte de forma regular.

De este modo, pudo calcularse el riesgo de mortalidad de los participantes con DM en relación con el resto de la cohorte, independientemente de la influencia que cualquiera de las variables pudiera tener. Se realizaron análisis de sensibilidad por subgrupos de edad y sexo.

Para conocer el impacto real que pudiera tener la diabetes en la mortalidad de la población se calculó la Proporción de Riesgo Atribuible (PAR%). La PAR% es un parámetro útil en los estudios de mortalidad porque informa sobre la magnitud real de la enfermedad estudiada. Su valor depende del riesgo de muerte y de la prevalencia de la enfermedad estudiada, y se puede interpretar como el porcentaje de muertes atribuibles a una enfermedad en una determinada población.

## **14. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Inicialmente, se realizó una revisión informal de la bibliografía, antes del análisis de los resultados, que posteriormente se hizo de manera sistemática para poner los resultados en el contexto de la literatura. Se utilizó la base de datos de Medline, utilizando las siguientes palabras clave: “diabetes in elderly”, “mortality and diabetes in elderly”.

La revisión bibliográfica se completó con referencias incluidas en la bibliografía de los artículos seleccionados. Por último, se analizaron con más detenimiento y se incluyeron en las diversas tablas los principales estudios poblacionales y de cohortes en ancianos, y estudios de prevalencia y mortalidad en diabéticos ancianos, resultado de las revisiones sistemáticas encontradas en la literatura.



## **V. RESULTADOS**



## 1. RESULTADOS GENERALES

La población seleccionada en las tres áreas (Lista, Arévalo y Las Margaritas) fue de 6.395 sujetos, de los cuales 5.914 fueron elegibles por cumplir los criterios de inclusión (estar vivo, localizable y residencia de al menos 6 meses en su área). De los participantes considerados elegibles, fueron cribados 5.278 (89,2%), y de éstos, 2.238 (42,4%) eran hombres y 3.040 (57,6%) mujeres. La estructuración de edad y sexo fue similar en las tres áreas (véanse tablas 13 y 14).

**TABLA 13.** Población del corte basal del estudio NEDICES (tres áreas)\*

GRUPOS DE EDAD**	POBLACIÓN CENSAL		POBLACIÓN ELEGIBLE		POBLACIÓN CRIBADA	
	Hombre N (%)	Mujer N (%)	Hombre N (%)	Mujer N (%)	Hombre N (%)	Mujer N (%)
<b>65-69</b>	853 (32,3)	1.073 (28,6)	808 (33)	1.009 (29,1)	736 (32,9)	911 (30)
<b>70-74</b>	701 (26,5)	945 (25,2)	673 (27,5)	889 (25,6)	623 (27,8)	788 (25,9)
<b>75-79</b>	480 (18,2)	688 (18,3)	437 (17,9)	641 (18,5)	404 (18,1)	555 (18,3)
<b>80-84</b>	342 (12,9)	582 (15,5)	305 (12,5)	533 (15,4)	279 (12,5)	460 (15,1)
<b>&gt;85</b>	267 (10,1)	464 (12,4)	223 (9,1)	396 (11,5)	196 (8,7)	326 (10,8)
<b>SUBTOTAL</b>	2.643 (41,3)	3.752 (58,7)	2.446 (41,4)	3.468 (58,6)	2.238 (42,4)	3.040 (57,6)
<b>TOTAL</b>	<b>N = 6395 (100%)</b>		<b>N = 5914 (100%)</b>		<b>N = 5278 (100%)</b>	

\*Corte basal (año 1994), \*\*Grupos de edad en años, N: número de participantes

**TABLA 14.** Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área\*

GRUPOS DE EDAD**	LISTA (N=1566)		ARÉVALO (N=1937)		MARGARITAS (N=1755)		POBLACIÓN TOTAL
	Hombre (N)	Mujer (N)	Hombre (N)	Mujer (N)	Hombre (N)	Mujer (N)	
65-69	213	302	258	284	265	325	1647(31,2%)
70-74	139	226	286	290	198	372	1411(26,7%)
75-79	123	170	161	187	120	198	959(18,2%)
80-84	88	125	110	169	81	166	739(14%)
>85	75	105	72	120	49	101	522(9,9%)
<b>TOTAL</b>	<b>638</b>	<b>928</b>	<b>887</b>	<b>1050</b>	<b>713</b>	<b>1062</b>	<b>5278(100%)</b>

\*Corte basal (año 1994), \*\*Grupos de edad en años, N: número de participantes

Las características generales de la muestra se describen en la tabla 15. La edad media de la población total fue de 74,31 años con una DE de 6,97. Para el análisis, los sujetos fueron clasificados en 5 grupos de edad por quinquenios: 65-69 (31,2%), 70-74 (26,7%), 75-79 (18,2%), 80-84 (14%) y 85 años y más (9,9%). La distribución de sujetos por cada área fue homogénea, con 1566 (29,7%) pacientes en Lista, 1937 (36,7%) pacientes en Arévalo y 1775 (33,6%) pacientes en Las Margaritas.

**TABLA 15. Características basales de la muestra**

VARIABLE	NO DM N (%)	DM N (%)	VALOR DE p
<b>Grupos de edad (N=4998)</b>			
65-69	1323 (31.8%)	272 (32.4%)	ns
70-74	1120 (26.9%)	229 (27.3%)	
75-79	753 (18.1%)	154 (18.3%)	
80-84	567 (13.6%)	112 (13.3%)	
≥85	395 (9.5%)	73 (8.7%)	
<b>Sexo (N=4998)</b>			
Hombre	1813 (43.6%)	308 (36.7%)	p<0.001
Mujer	2345 (56.4%)	532 (63.3%)	
<b>Área (N=4998)</b>			
Lista	1314 (31.6%)	184 (21.9%)	p<0.001
Arévalo	1475 (35.5%)	291 (34.6%)	
Margaritas	1369 (32.9%)	365 (43.5%)	
<b>Alfabetización (N=4970)</b>			
Analfabeto	492 (11.9%)	164 (19.6%)	p<0.001
Leer/Escribir	1684 (40.7%)	340 (40.6%)	
Primarios	1358 (33.1%)	240 (28.7%)	
Bachiller/Superior	589 (14.3%)	93 (11.1%)	
<b>Estado vital (N=4990)</b>			
Vivo	2146 (51.7%)	332 (39.6%)	p<0.001
Muerto	2005 (48.3%)	507 (60.4%)	
<b>Consumo de fármacos (N=4992)</b>			
0 ó 1 fármaco	1773 (42.7%)	190 (22.7%)	p<0.001
≥2 fármacos	2382 (57.3%)	647 (77.3%)	
<b>Índice de Masa Corporal (N=3030)</b>			
Normopeso	729 (29.0%)	118 (22.8%)	p<0.01
Sobrepeso	1068 (42.5%)	227 (43.9%)	
Obesidad	716 (28.5%)	172 (33.3%)	
<b>Hábito Alcohólico (N=4079)</b>			
Sí	1173 (34.7%)	174 (24.8%)	p<0.001
No	2203 (65.3%)	529 (75.2%)	
<b>Hábito Tabáquico (N=4084)</b>			
Sí	415 (12.3%)	68 (9.6%)	p<0,05
No	2964 (87.7%)	637 (90.4%)	
<b>Anemia (N=4162)</b>			
Sí	406 (11.7%)	68 (9.6%)	ns
No	3051 (88.3%)	637 (90.4%)	
<b>Artrosis (N=4859)</b>			
Sí	2401 (59.4%)	544 (66.7%)	p<0,001
No	1642 (40.6%)	272 (33.3%)	
<b>Osteoporosis (N=4777)</b>			
Sí	629 (15.9%)	138 (17.0%)	ns
No	3335 (84.1%)	675 (83.0%)	
<b>Hipertensión arterial (N=4970)</b>			
Sí	2005 (48.5%)	526 (63.2%)	p<0,001
No	2133 (51.5%)	306 (36.8%)	

ns: no significativo p&gt;0,05



**TABLA 15. Continuación. Características y descripción de la muestra**

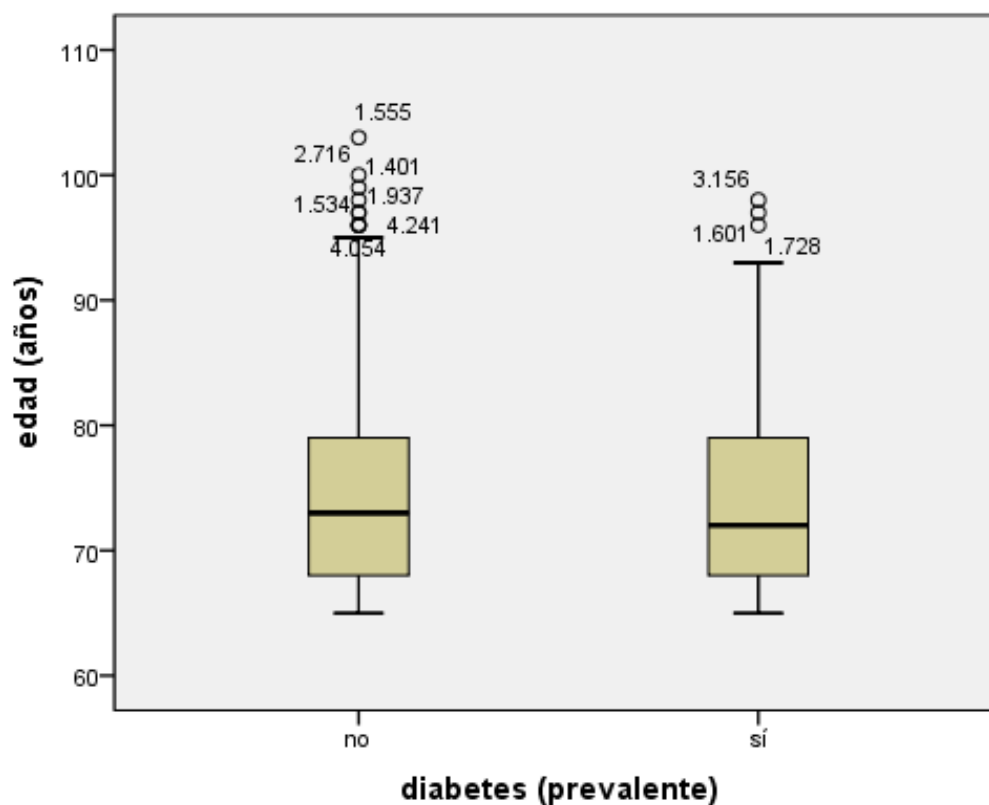
VARIABLE	NO DM N (%)	DM N (%)	VALOR DE p
<b>Cardiopatía (N=4963)</b>			
Sí	366 (8.9%)	125 (15.0%)	p<0.001
No	3766 (91.1%)	706 (85.0%)	
<b>Bronquitis (N=4860)</b>			
Sí	636 (15.7%)	136 (16.7%)	ns
No	3409 (84.3%)	679 (83.3%)	
<b>Hipercolesterolemia (N=4607)</b>			
Sí	1040 (27.1%)	299 (39.1%)	p<0,001
No	2802 (72.9%)	466 (60.9%)	
<b>Tumores (N=4248)</b>			
Sí	272 (7.7%)	46 (6.5%)	ns
No	3263 (92.3%)	667 (93.5%)	
<b>Ictus (N=4998)</b>			
Sí	186 (4.5%)	59 (7.0%)	p<0,01
No	3972 (95.5%)	781 (93.0%)	
<b>Fractura de cadera (N=4217)</b>			
Sí	143 (4.1%)	20 (2.8%)	ns
No	3359 (95.9%)	695 (97.2%)	
<b>Problemas visuales (N=4746)</b>			
Sí	2075 (52.4%)	465 (59.0%)	p<0,01
No	1883 (47.6%)	323 (41.0%)	
<b>Problemas nerviosos (N=4528)</b>			
Sí	925 (24.5%)	221 (29.2%)	p<0,01
No	2845 (75.5%)	537 (70.8%)	
<b>Depresión (N=3537)</b>			
Sí	765 (25.9%)	179 (30.7%)	p<0.05
No	2188 (74.1%)	405 (69.3%)	
<b>Problemas circulatorios (N=4332)</b>			
Sí	1264 (35.2%)	322 (43.8%)	p<0.001
No	2332 (64.8%)	414 (56.2%)	
<b>Problemas de próstata (N=1853)</b>			
Sí	497 (31.5%)	99 (35.9%)	ns
No	1080 (68.5%)	177 (64.1%)	
<b>Varices (N=4383)</b>			
Sí	979 (26.9%)	233 (31.3%)	p<0.05
No	3196 (73.1%)	512 (68.7%)	
<b>Sordera (N=4875)</b>			
Sí	1182 (29.2%)	279 (34.0%)	p<0.01
No	2872 (70.8%)	542 (66.0%)	
<b>Catarata (N=4663)</b>			
Sí	1128 (29.1%)	315 (40.3%)	p<0.001
No	2753 (70.9%)	467 (59.7%)	

ns: no significativo p&gt;0,05

## 2. POBLACIÓN DIABÉTICA

De todos los pacientes analizados, 840 fueron diabéticos, por lo que la prevalencia de diabetes referida en la cohorte NEDICES fue de 16,8% [IC 95% (15,8-17,9)]. La prevalencia de DM fue significativamente mayor en mujeres que en hombres [18,5% IC 95% (17,1-20) vs 14,5% IC 95% (13,1-16,1);  $p < 0,001$ ]. La edad media de los pacientes diabéticos fue de 73,98 años con una DE de 6,76 años (Figura 3).

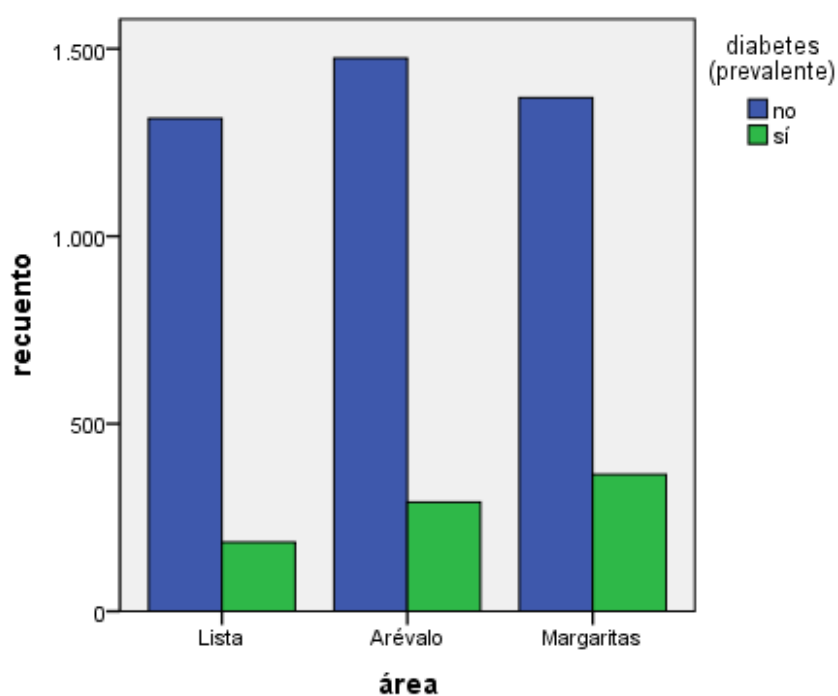
**FIGURA 3.** Gráfico diabetes y edad



## 2.1 Diabéticos por área

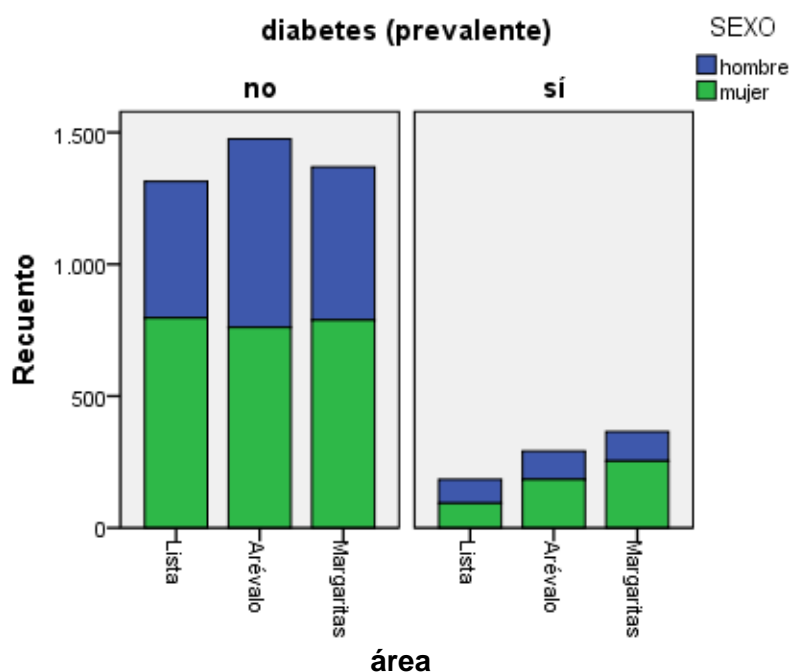
La prevalencia de la población diabética distribuida por áreas fue mayor en Margaritas, seguida de Arévalo y por último Lista (21% [IC 95%(19,2-23,0)], 16,5% [IC 95%(14,8-18,3)] y 12,3% [IC 95%(10,7-14,0)], respectivamente) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) (figura 4).

**FIGURA 4.** Prevalencia de diabetes mellitus por área



## 2.2 Diabéticos por sexo y área

Tanto en la población diabética como en la no diabética, la proporción de mujeres fue significativamente mayor que la proporción de hombres ( $p<0,001$ ). Esta tendencia se mantuvo en las tres áreas estudiadas (figura 5).

**FIGURA 5.** Prevalencia de diabetes mellitus por sexo y área

### 2.3 Diabéticos por grupos de edad

Según los grupos de edad establecidos, la distribución de la población diabética fue la siguiente: en el grupo de 65-69 años hubo un 32,4% de diabéticos (N=272); en el grupo de 70-74 años un 27,3% (N=229); en el grupo de 75-79 años un 18,3% (N= 154); en el grupo de 80-84 años un 13,3% (N= 112); en el grupo de >85 años un 8,7% (N= 73); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución por grupos de edad en la población no diabética.

### 2.4 Diabéticos por grupos de edad y sexo

En cada uno de los grupos de edad establecidos, se encontró una mayor proporción de mujeres respecto a hombres tanto en la población diabética como en la población no diabética, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). La prevalencia de diabetes fue mayor en mujeres en

cada grupo de edad respecto a los hombres. Sin embargo en los hombres, la mayor prevalencia de diabetes mellitus se situó en el grupo de edad comprendido entre los 65 y 69 años, siendo ligeramente superior a la prevalencia de mujeres en ese grupo de edad, mientras que en las mujeres la mayor prevalencia de diabetes se observó en el grupo de 75-79 años (tabla 16).

**TABLA 16.** Prevalencia de diabéticos por grupos de edad y sexo

GRUPOS DE EDAD**	DIABÉTICOS		TOTAL %:(IC95%)
	Hombres %:(IC95%)	Mujeres %:(IC95%)	
65-69	17,5 (14,9-20,4)	16,7 (14,4-19,3)	17.1 (15,3-19,0)
70-74	14,8 (12,2-17,9)	18,7 (16,1-21,6)	17,0 (15,1-19,1)
75-79	11,6 (8,8-15,2)	20,8 (16,5-24,2)	17,0 (14,7-19,6)
80-84	10,7 (7,5-15,1)	20,1 (16,5-24,2)	16.5 (13,9-19,5)
>85	13,5 (9,1-19,4)	16,8 (13,0-21,5)	15.6 (12,6-19,2)
<b>SUBTOTAL N (%)</b>	308 (36,7)	532 (63,3)	840 (100)

## 2.5 Duración de la diabetes

Los pacientes diabéticos se clasificaron de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad, tomando como punto de corte 10 años. En el grupo correspondiente a una evolución de la diabetes <10 años hubo un mayor número de pacientes, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al número de pacientes que presentaban una evolución de la enfermedad >10 años ( $p<0.001$ ). En ambos grupos, hubo un predominio de mujeres, pero la proporción de mujeres no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de evolución de la enfermedad.

## 2.6 Salud subjetiva

Respecto a la salud percibida por los participantes, se establecieron 5 categorías divididas en “muy buena”, “buena”, “regular”, “mala” y “muy mala”. De la población diabética, el mayor número de pacientes se distribuyó en las categorías de salud percibida como “buena” y “regular”, tanto en hombres como en mujeres, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ), respecto a la población no diabética en ambos géneros que consideró su salud como “muy buena”. Distribuidos por sexo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la percepción de la salud en hombres ( $p=0,001$ ) y en mujeres ( $p<0,001$ ) comparando los diabéticos con la población no diabética, observando una percepción de mejor salud en los hombres frente a las mujeres en ambos grupos (tabla 17).

**TABLA 17.** Salud percibida entre población diabética y no diabética según género

SALUD PERCIBIDA	DIABÉTICOS		NO DIABÉTICOS		Valor de P
	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	
<b>Muy Buena</b>	22 (7.2)	31 (6)	201 (11.3)	248 (10.8)	
<b>Buena</b>	143 (47.3)	163 (32.4)	954 (53.4)	1055 (46)	$p<0,01$
<b>Regular</b>	92 (30.3)	219 (42.1)	455 (25.5)	689 (30)	$p<0,001$
<b>Mala</b>	40 (13.2)	82 (15.7)	133 (7.4)	222 (9.7)	
<b>Muy Mala</b>	7 (2.0)	20 (3.8)	43 (2.4)	80 (3.5)	

## 2.7 Nivel cultural

Dentro de la población diabética se encontró un aumento significativo de analfabetos respecto a la población no diabética ( $p<0.001$ ). Distribuyendo cada uno de los grados de alfabetización según el sexo, dentro de los analfabetos,

había una proporción llamativamente mayor de mujeres respecto a los otros niveles culturales con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los otros grupos respecto al sexo.

## **2.8 Diabetes y consumo de fármacos**

En lo que se refiere al consumo de fármacos, se establecieron dos categorías: en una se agrupaban los pacientes que tomaban 0 o 1 fármaco, y en la otra los que tomaban 2 o más fármacos. Dentro del grupo de pacientes que tomaban 2 o más fármacos, se encontró un mayor porcentaje de diabéticos que de no diabéticos (77,3% vs 57,3%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). Al segmentar la muestra por género, hubo una mayor proporción de mujeres diabéticas consumidoras de 2 o más fármacos que de mujeres no diabéticas (79,4% vs 60,8%) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ), hecho que se repitió en los hombres, existiendo mayor proporción de hombres diabéticos consumidores de 2 o más fármacos que de hombres no diabéticos (73,6% vs 52,9%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

## **2.9 Diabetes y morbilidad**

Referente a la morbilidad, fueron analizadas las patologías más prevalentes en la cohorte (figura 6), así como su relación con la diabetes (tablas 18 y 19). En el análisis bivalente, la relación con la diabetes resultó estadísticamente significativa en los siguientes casos: hipertensión, hipercolesterolemia, cardiopatía, ictus, artrosis, cataratas, problemas visuales, problemas nerviosos, sordera, problemas de circulación, varices y síntomas

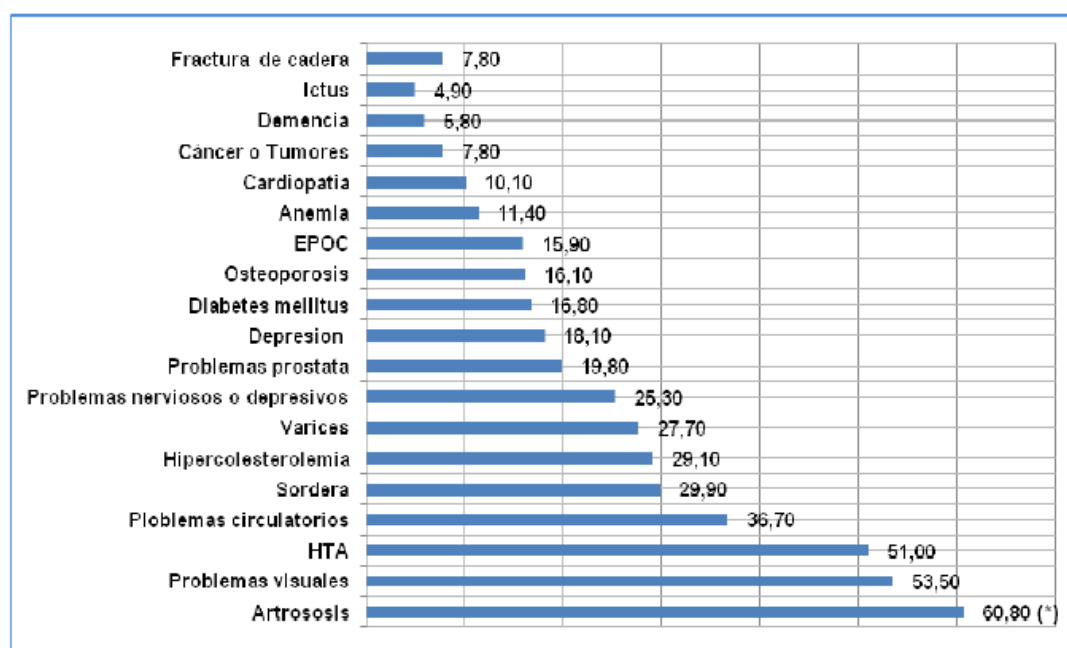
depresivos. En relación al IMC, hubo una mayor proporción de diabéticos con sobrepeso y obesidad respecto a la población no diabética (43,9% vs 42,5% y 33,3% vs 28,5%, respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ).

**TABLA 18.** *Patologías prevalentes en la población de estudio y su asociación a la presencia de diabetes*

PATOLOGÍA	DIABÉTICOS N (%)	NO DIABÉTICOS N (%)	Valor de p	OR (IC95%)
HTA	526 (63,2)	2005 (48,5)	$p < 0,001$	1.82 (1.56-2.13)
Hipercolesterolemia	299 (39,1)	1040 (27,1)	$p < 0,001$	1.72 (1.47-2.03)
Cardiopatía	125 (15,0)	366 (8,9)	$p < 0,001$	1.82 (1.46-2.26)
ICTUS	59 (7,0)	186 (4,5)	$p < 0,01$	1.61 (1.19-2.18)
Artrosis	544 (66,7)	2401 (59,4)	$p < 0,001$	1.36 (1.16-1.60)
Cataratas	315 (40,3)	1128 (29,1)	$p < 0,001$	1.64 (1.40-1.93)
Problemas visuales	465 (59,0)	2075 (52,4)	$p < 0,01$	1.30 (1.11-1.52)
Problemas nerviosos	221 (29,2)	925 (24,5)	$p < 0,01$	1.26 (1.06-1.50)
Problemas de circulación	322 (43,8)	1264 (35,2)	$p < 0,001$	1.43 (1.22-1.68)
Varices	233 (31,3)	979 (26,9)	$p < 0,05$	1.23 (1.04-1.46)
Síntomas depresivos	179 (30,7)	765 (25,9)	$p < 0,05$	1.26 (1.04-1.53)
Sordera	279 (34,0)	1182 (29,2)	$p < 0,01$	1.25 (1.06-1.46)

OR: Odds Ratio

**FIGURA 6.** *Patologías más prevalentes en la cohorte NEDICES*



\*Números expresados en porcentajes (%)



**TABLA 19.** Características de la muestra según sexo y presencia de DM

PATOLOGÍA	HOMBRES			MUJERES		
	DM	No DM	Valor p	DM	No DM	Valor p
HTA	53,2%	40,4%	p<0,001	68%	54,2%	p<0,001
Colesterol	34,5%	21,7%	p<0,001	41,8%	31,3%	p<0,001
Cardiopatía	20,5%	12,2%	p<0,001	11,8%	6,3%	p<0,001
Polifarmacia	73,6%	52,9%	p<0,001	79,4%	60,8%	p<0,001
ICTUS	11,5%	7,2%	p<0,05	9,6%	6,6%	p<0,05
Artrosis	51,2%	44,9%	p<0,05	75,6%	70,6%	p<0,05
Cataratas	34,2%	24,4%	p<0,01	43,9%	32,8%	p<0,001
Fractura de cadera	2,6%	2,1%	p>0,05	2,9%	5,6%	p<0,05
P. Circulación	32,9%	50,3%	p<0,05	50,3%	42,5%	p<0,01
Tabaquismo			p>0,05			p>0,05
Fumador	21.6%	23.1%		2.1%	3.8%	
No fumador	20.4%	20.8%		94.3%	91.1%	
Ex fumador	58.0%	56.1%		3.7%	5.1%	
Ingesta de alcohol	46,8%	52,9%	p<0,05	24,8%	34,7%	p<0,001

## 2.10 Hábito alcohólico y tabáquico

En el estudio también se analizaron el hábito alcohólico y tabáquico, obteniendo como resultado que en la población diabética había mayor número de no bebedores con respecto a la población no diabética (75,2% vs 65,3%), con un resultado estadísticamente significativo ( $p<0.001$ ) [OR 0,61 IC 95% (0,51-0,74)]. En lo que respecta al hábito tabáquico también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ), habiendo una mayor proporción de no fumadores dentro de la población diabética respecto a la población no diabética (90,4% vs 87,7%) ( $p<0,05$ ) [OR 0,76 IC 95% (0,58-0,99)].

## 2.11 Tratamiento de la diabetes

De los 840 pacientes con diabetes diagnosticada de forma autorreferida, tan sólo en 19 (2,3%) pacientes no se pudo conocer el tratamiento para la diabetes, o bien porque no lo habían comunicado, no lo sabían, o el propio

encuestador lo desconocía. En el resto de pacientes diabéticos (821) se conocía el tratamiento, el cual se clasificó en 4 categorías:

- diabetes no tratada: 170 pacientes (20,7% [IC95%(18,1-23,6)])
- diabetes tratada con antidiabéticos orales: 300 pacientes (36,5% [IC 95% (33,3-39,9)])
- diabetes tratada con insulina: 130 pacientes (15,8% [IC95% (13,5-18,5)])
- diabetes tratada con dieta: 221 pacientes (26,9% [IC 95% (24,0-30,1)])

En los pacientes que fueron tratados mediante dieta, se consideró la dieta como único tratamiento, y los pacientes que se consideraron en tratamiento con insulina, además podían tener también tratamiento con dieta y antidiabéticos orales. Lo mismo ocurría con los pacientes que estaban tratados con antidiabéticos orales, también podían estar tratados con dieta.

## **2.12 Glucemia al azar**

En un grupo de pacientes se pudo realizar una glucemia al azar, que consistió en la determinación de una única glucemia capilar. En el área de Lista (N=1566) se obtuvo de 1090 pacientes, lo que correspondía a un 69,6% de los pacientes de dicha zona. En el área de Arévalo (N=1937) se analizó a 1382 pacientes, lo que correspondía a un 71,3% de los pacientes de la zona rural. Con la determinación de esta variable se obtuvo una glucemia >199mg/dl en 124 pacientes de un total de 2472, lo que correspondía a una prevalencia del 5% [IC 95% (4,2-5,9)].

La razón por la que solamente se determinó una única glucemia al azar en Lista y en Arévalo, fue porque aunque los objetivos del proyecto NEDICES en conjunto eran los mismos, en estas dos poblaciones se enfocaron más los

factores de riesgo cardiovascular en el anciano para el proyecto EPICARDIAN, y en la población de Margaritas los objetivos fueron más epidemiológicos y no intervencionistas.

### **3. MORTALIDAD EN LA COHORTE Y EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA**

#### **3.1 Mortalidad general en la cohorte**

De los 5278 participantes que formaban la cohorte, se pudo determinar el estado vital (vivo/muerto) en todos los casos, excepto en 16 de los participantes en los que no fue posible determinar la fecha de su fallecimiento, y por tanto se desconocía su tiempo de supervivencia, por lo que fueron excluidos del análisis, contando con un número final de 5262 sujetos. En todas las personas con diabetes se disponía de su estado vital, y fueron incluidos para el análisis.

El tiempo máximo de seguimiento de la cohorte fue de 13 años, periodo durante el que hubo un total de 2512 muertes. Al analizar el número de muertes por género, se observó un número de eventos significativamente mayor en los hombres que en las mujeres dentro la población general mayor de 65 años [1044 (57,7%) vs 961 (41%);  $p < 0,001$ ]. Esta misma tendencia se observó en la población diabética, donde hubo un número de muertes significativamente mayor en hombres respecto a mujeres (68,8% vs 55,6%,  $p < 0,001$ ). Se hicieron otros dos cortes para conocer el estado vital de los pacientes, a los 5 y 10 años, persistiendo la misma tendencia. A los 5 años de seguimiento el número de muertes fue significativamente mayor en hombres respecto a mujeres, tanto en la población no diabética [(23,5% vs 13,9%;  $p < 0,001$ )] como en la población diabética [(29,5% vs 21,6%;  $p < 0,001$ )].

Del mismo modo cuando se realizó el análisis a los 10 años de seguimiento se confirmó ese aumento significativo de muertes en hombres respecto a mujeres, en las dos poblaciones, siendo en la población no diabética del 44,2% vs 30,3% y en la diabética del 55,8% vs 42,9%; ( $p<0,001$ ).

La mortalidad a los 13 años de seguimiento en los diferentes grupos de edad en la cohorte fue la siguiente: en el grupo de 65-69 años, del 28,7%; en el grupo de 70-74 años, del 43,6%; en el grupo de 75-79 años, del 60,8%; en el grupo de 80-84 años, del 78%; y en el grupo de  $\geq 85$  años, del 88,4%. Las diferencias fueron significativas entre los sujetos menores y mayores de 75 años, ya que con la edad el porcentaje de muertes se incrementa y es a partir de los 75 años cuando el porcentaje de muertes es superior al porcentaje de vivos en estos grupos de edad ( $p<0,001$ ).

La distribución de los fallecidos según el sexo en los distintos grupos de edad se representa en la tabla 20.

**TABLA 20.** Muertes en el seguimiento a 13 años por sexo y grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	MUERTES EN HOMBRES N (%)	MUERTES EN MUJERES N (%)	TOTAL
65 – 69 años	302 (41,1)	170 (18,7)	472
70 – 74 años	343 (55,1)	271 (34,5)	614
75 -79 años	281 (70,1)	300 (54,2)	581
80 -84 años	239 (86,0)	336 (73,2)	575
$\geq 85$ años	177 (90,8)	282 (87,0)	459
<b>TOTAL</b>	<b>1342 (60,2)</b>	<b>1359 (44,8)</b>	<b>2701</b>

$p<0,001$

### 3.2 Mortalidad en la población diabética

La mortalidad a 13 años en la población diabética fue significativamente mayor que en la población no diabética (60,4% vs 48,3%),  $p<0,001$ . Analizando

a la población diabética por sexo, hubo un aumento significativo de muertes en hombres respecto a mujeres (68,8 % vs 55,6%),  $p<0,001$  (tabla 21).

**TABLA 21.** Muertes en el seguimiento a 13 años por sexo y presencia de diabetes

CONDICIÓN	DIABÉTICOS		NO DIABÉTICOS		TOTAL		VALOR DE p
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
FALLECIDOS	212 (68,8)	295 (55,6)	1044 (57,7)	961 (41,1)	1256 (59,3)	1256 (43,7)	$p<0,001$
VIVOS	96 (31,2)	236 (44,4)	764 (42,3)	1382 (59,0)	860 (40,7)	1618 (56,3)	

Distribuido por grupos de edad, la mortalidad en la población diabética fue la siguiente: en el grupo de edad de 65-69 años, del 42,6%; en el grupo de 70-74 años, 50,7%; en el grupo de 75-79 años, del 74,0%; en el grupo de 80-84 años, del 83,9%; y en el grupo de 85 años o más, del 93,1%. La mortalidad fue significativamente mayor ( $p<0,001$ ) en los grupos de edad a partir de los 75 años (tabla 22).

**TABLA 22.** Muertes en el seguimiento a 13 años por grupos de edad

GRUPOS DE EDAD (años)	FALLECIDOS N (%)	VIVOS N (%)	VALOR DE p
65-69	116 (42,6)	156 (57,4)	$p<0,001$
70-74	116 (50,7)	113 (49,3)	$p<0,001$
75-79	114 (74,0)	40 (26,0)	$p<0,001$
80-84	94 (83,9)	18 (16,1)	$P<0,001$
>85	67 (93,1)	5 (6,9)	$P<0,001$
TOTAL N (%)	507 (60,4)	332 (39,6)	840 (100)

En las 3 áreas de estudio, el evento se presentó más frecuentemente de forma significativa en la población diabética: en Lista 15,9% vs 8,3% ( $p<0,001$ ), Arévalo 19,3% vs 13,6% ( $p<0,01$ ) y Margaritas 25,2 % vs 17,2%  $p<0,001$ .

La proporción de riesgo atribuible (PAR%) de la diabetes mellitus para toda la cohorte fue del 4,05%, siendo mayor este riesgo atribuible para las mujeres que para los hombres (6,15% vs 2,72%). En nuestro estudio la PAR% disminuyó a medida que aumentaba la edad, produciéndose el mayor impacto a edades más tempranas, es decir, el mayor porcentaje de muertes en la muestra de estudio que podían ser atribuidas a la diabetes se produjo en el grupo de edad de 65-69 años (tabla 23).

**TABLA 23.** PAR% distribuido por grupos de edad

GRUPOS DE EDAD (años)	PAR%
65-69	10,58
70-74	3,57
75-79	4,91
80-84	1,66
≥85	0,77

## 4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

### 4.1 Curvas de Kaplan Meier

El periodo de seguimiento de la cohorte se extendió a 13 años, con un tiempo medio de seguimiento de 9,5 años y una DE de 4,3 años. Se estimó el tiempo de supervivencia media a los 5, 10 y 13 años de seguimiento, tanto en la población diabética como en la no diabética, de forma general y en función del sexo, centro, y duración de la DM para hacer más robusto el estudio.

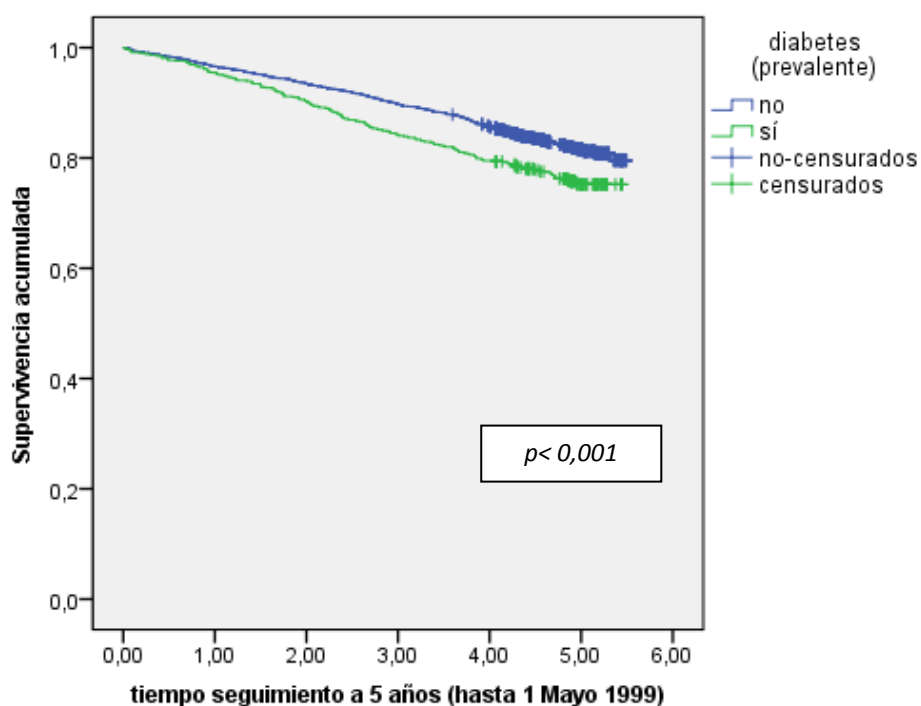
El tiempo de supervivencia medio en los distintos años de seguimiento fue mayor en la población no diabética, encontrándose diferencias estadísticamente significativas a los 5 años ( $p < 0,001$ ); a los 10 años ( $p < 0,001$ ) y a los 13 años de seguimiento ( $p < 0,001$ ) (tabla 24).

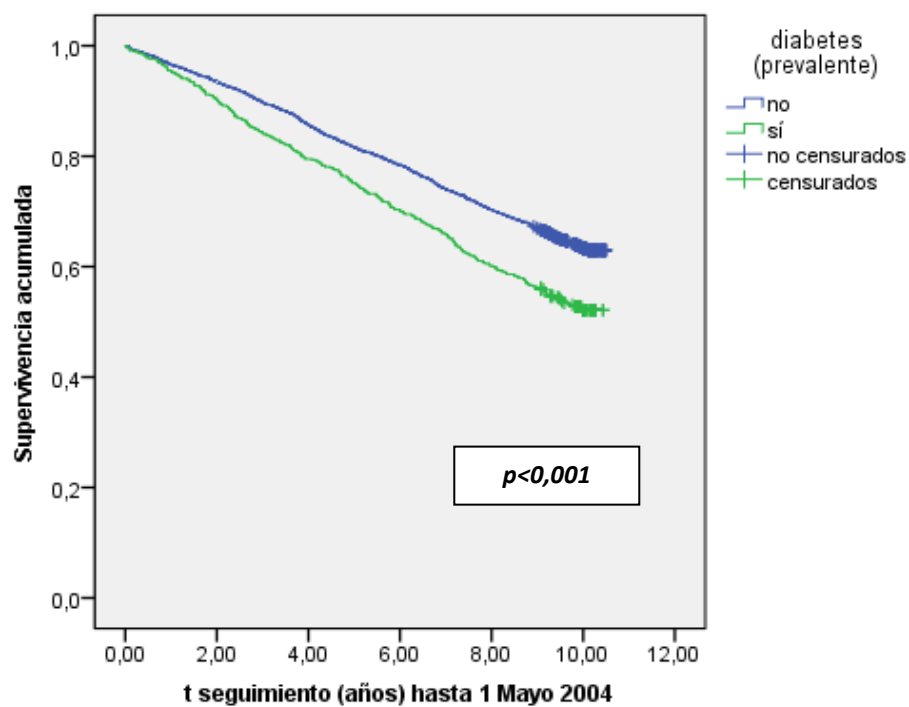
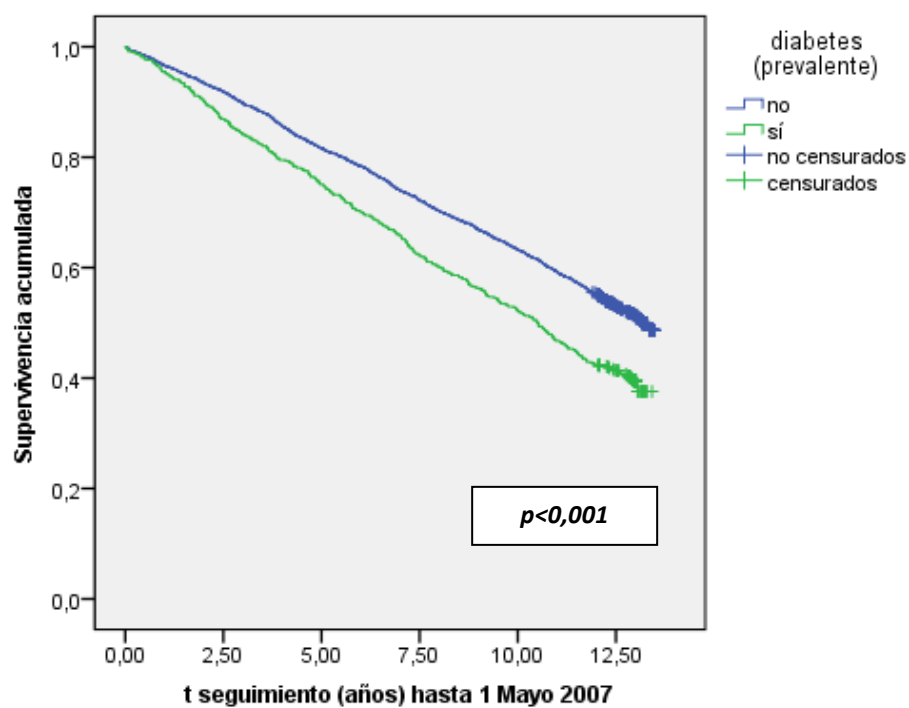
**TABLA 24.** Medias de supervivencia en la población diabética y no diabética

TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NO DIABÉTICOS		DIABÉTICOS		VALOR DE p*
	MEDIA (DE)	IC 95%	MEDIA (DE)	IC 95%	
Supervivencia a 5 años	4,96 (0.02)	4,92-5,00	4,71 (0.50)	4,61-4,81	<0,001
Supervivencia a 10 años	8,50 (0.48)	8,41-8,60	7,75 (0.11)	7,52-7,98	<0,001
Supervivencia a 13 años	10,15 (0.67)	10,02-10,28	9,04 (0.11)	8,73-9,35	<0,001

\*Valor de p calculado con el Test de Log Rank (Mantel-Cox)

A continuación se muestran los gráficos de supervivencia de la población diabética a los 5, 10 y 13 años de seguimiento (figuras 7, 8 y 9 respectivamente):

**FIGURA 7.** Curva de supervivencia a 5 años de la población diabética y no diabética

**FIGURA 8.** Curva de Supervivencia a 10 años de la población diabética y no diabética**FIGURA 9.** Curva de Supervivencia a 13 años de la población diabética y no diabética



En nuestros datos, el tiempo de supervivencia promedio de las mujeres fue significativamente mayor que el de los hombres ( $p < 0,001$ ) en los 3 periodos de corte evaluados, es decir, a los 5, 10 y 13 años de seguimiento, independientemente de la presencia o no de DM (figuras 10, 11 y 12 respectivamente). La mediana de supervivencia en la población no diabética fue en hombres de 11,15 años [DE 0,24; IC 95% (10,66-11,63)]. En la población diabética las medianas de supervivencia fueron respectivamente para hombres y mujeres de 8,5 años [DE 0,68; IC95% (7,16-9,83)] y 11,46 años [DE 0,49; IC95% (10,49-12,43)], presentando las mujeres una mediana de supervivencia significativamente mayor respecto a los hombres ( $p < 0,001$ ).

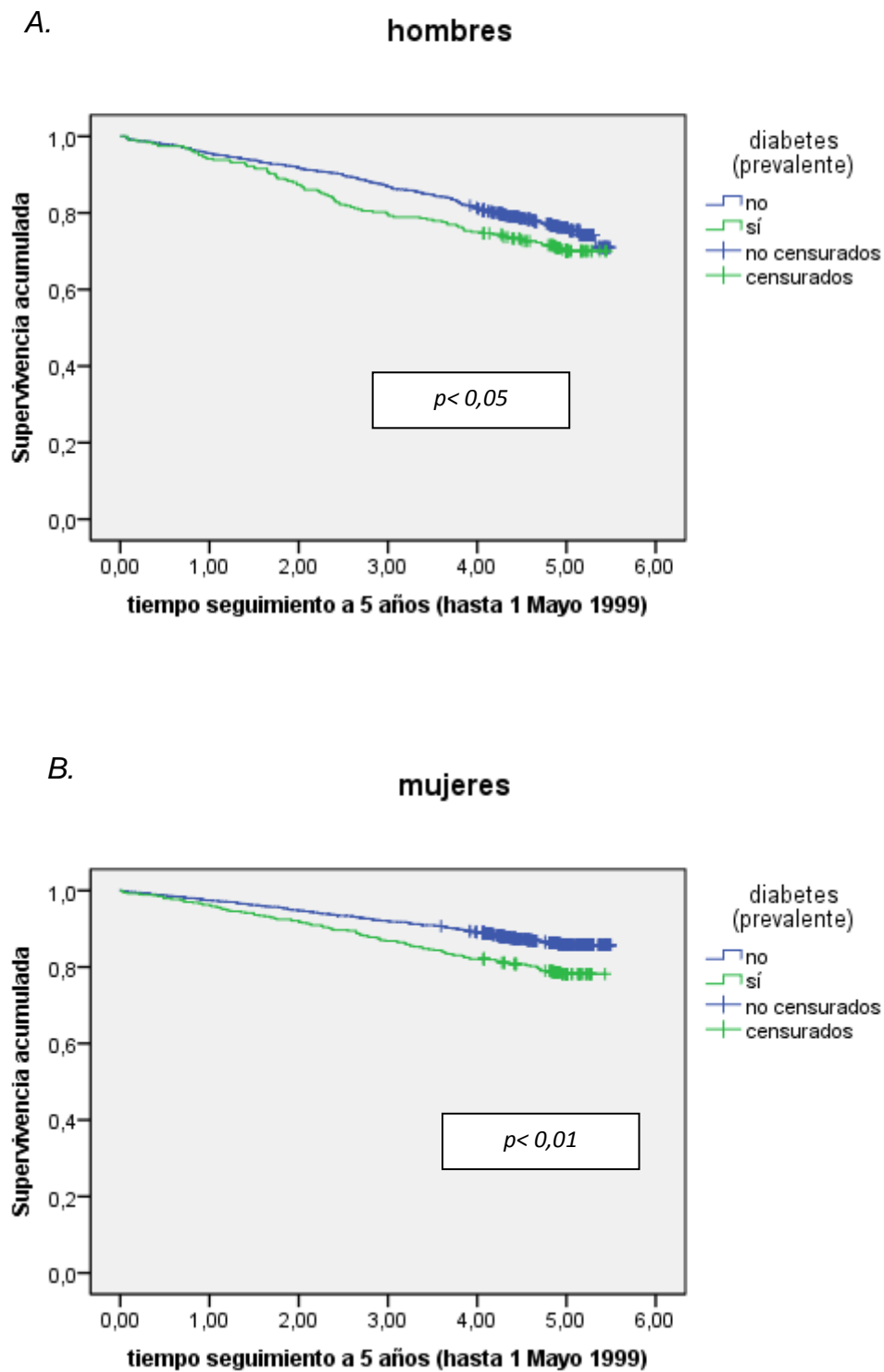
Las medias de supervivencia de la población diabética y no diabética distribuidas por sexo se representan en la tabla 25.

**TABLA 25.** Medias de supervivencia en la población diabética y no diabética según sexo

TIEMPO DE SEGUIMIENTO	DIABÉTICOS				NO DIABÉTICOS				VALOR DE p*
	HOMBRES		MUJERES		HOMBRES		MUJERES		
	MEDIA (DE)	IC95%	MEDIA (DE)	IC95%	MEDIA (DE)	IC95%	MEDIA (DE)	IC95%	
Supervivencia a 5 años	4,54 (0,09)	4,36-4,71	4,80 (0.59)	4,68-4,91	4,79 (0,03)	4,73-4,86	5,08 (0,24)	5,04-5,13	<0,05
Supervivencia a 10 años	7,19 (0,20)	6,80-7,59	8,08 (0.14)	7,80-8,36	7,99 (0,79)	7,83-8,14	8,89 (0,59)	8,78-9,01	<0,001
Supervivencia a 13 años	8,18 (0,25)	7,67-8,69	9,52 (0.19)	9,14-9,90	9,37 (0,10)	9,16-9,58	10,74 (0,08)	10,58-10,91	<0,001

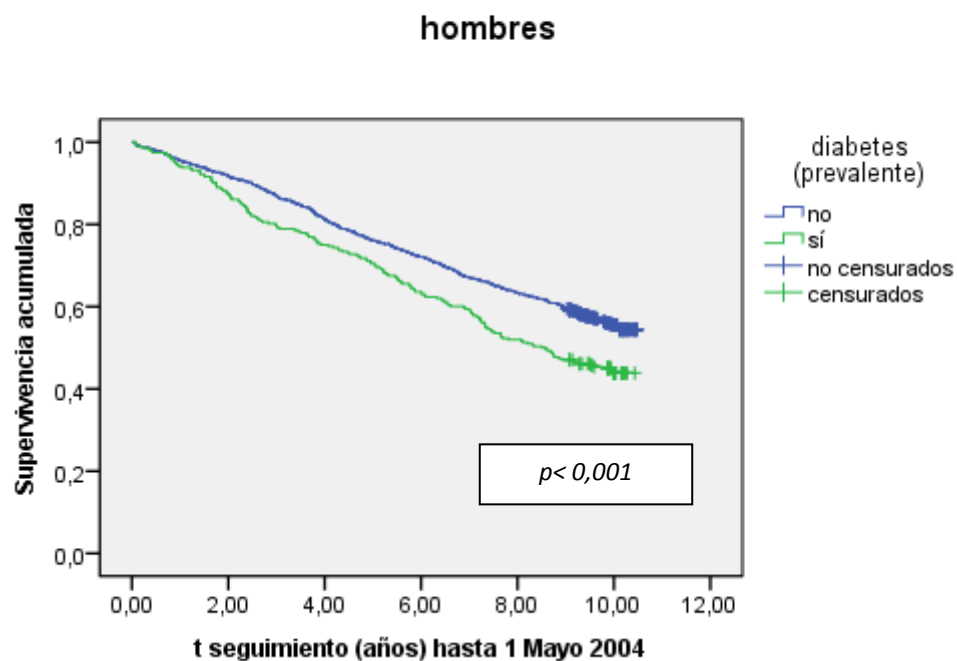
\*Valor de p calculado con el Test de Log Rank (Mantel-Cox)

**FIGURA 10.** Curva de supervivencia a 5 años según sexo. A. Hombres. B. Mujeres

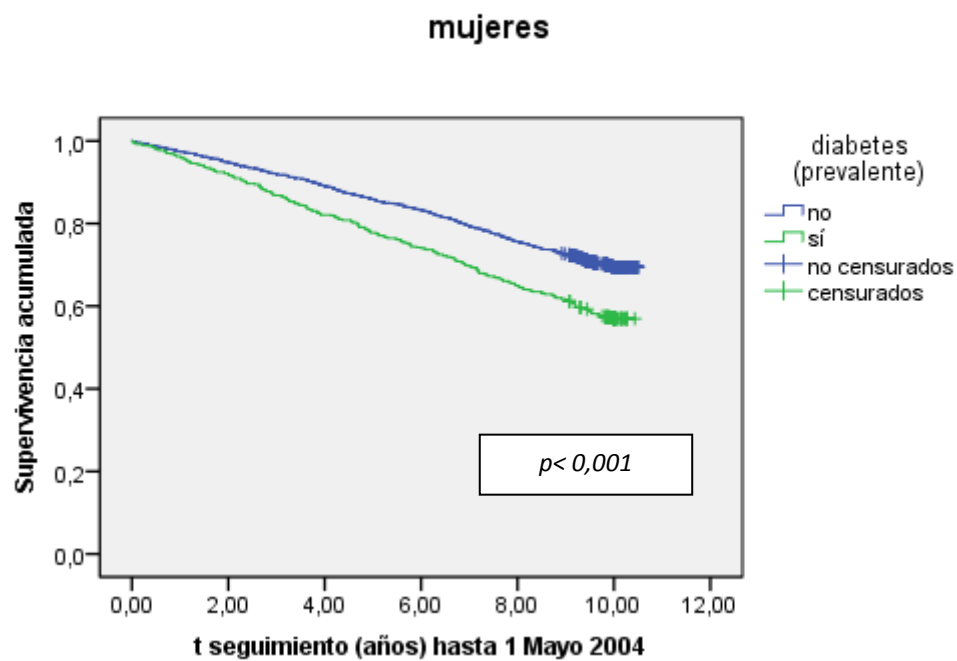


**FIGURA 11.** Curva de supervivencia a 10 años según sexo. A. Hombres. B. Mujeres

A.

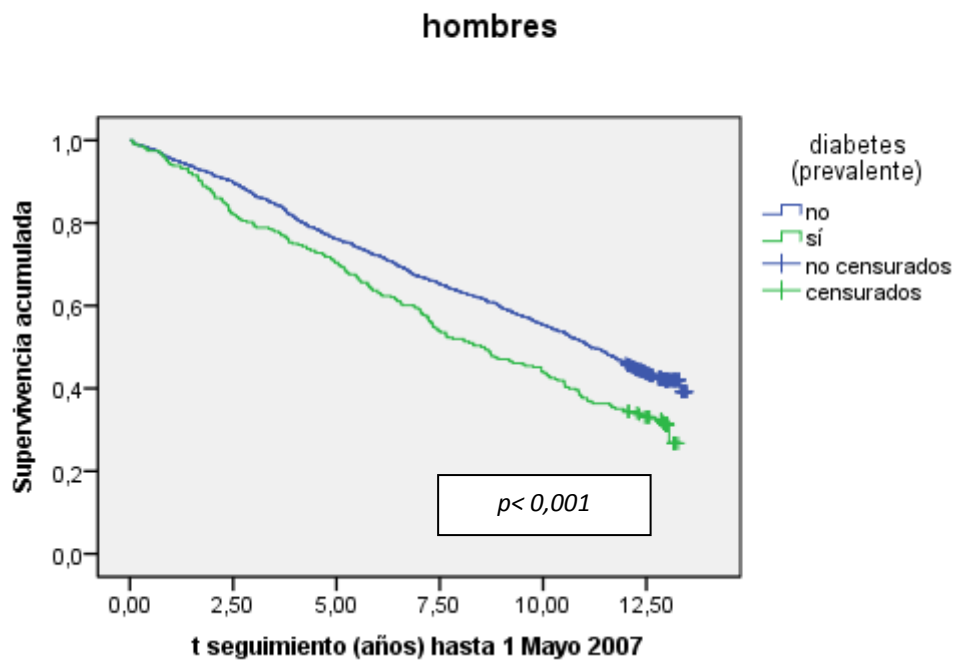


B.

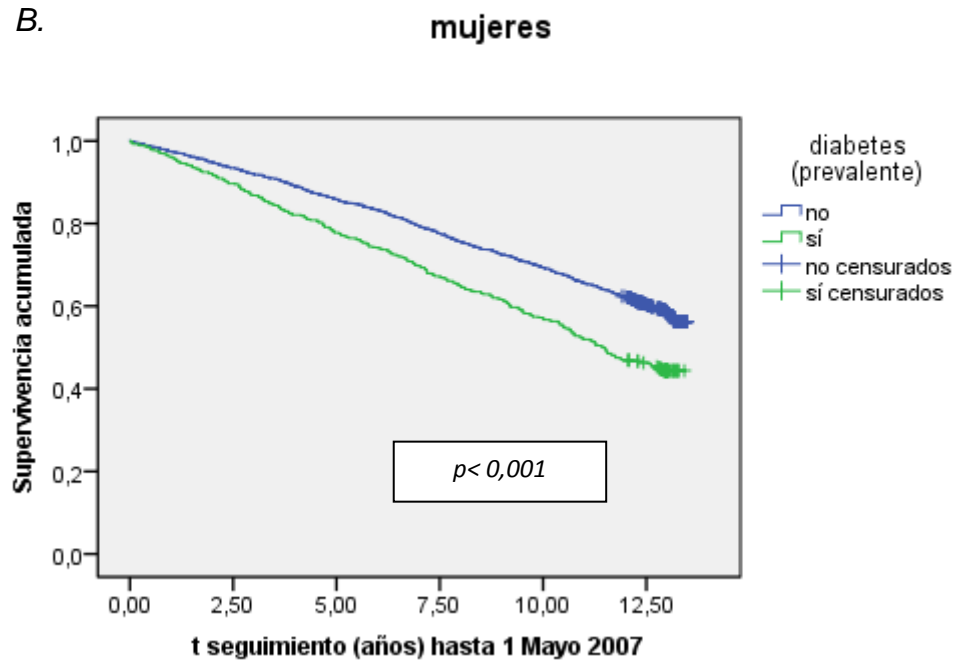


**FIGURA 12.** Curva de Supervivencia a 13 años según sexo. A. Hombres. B. Mujeres

A.



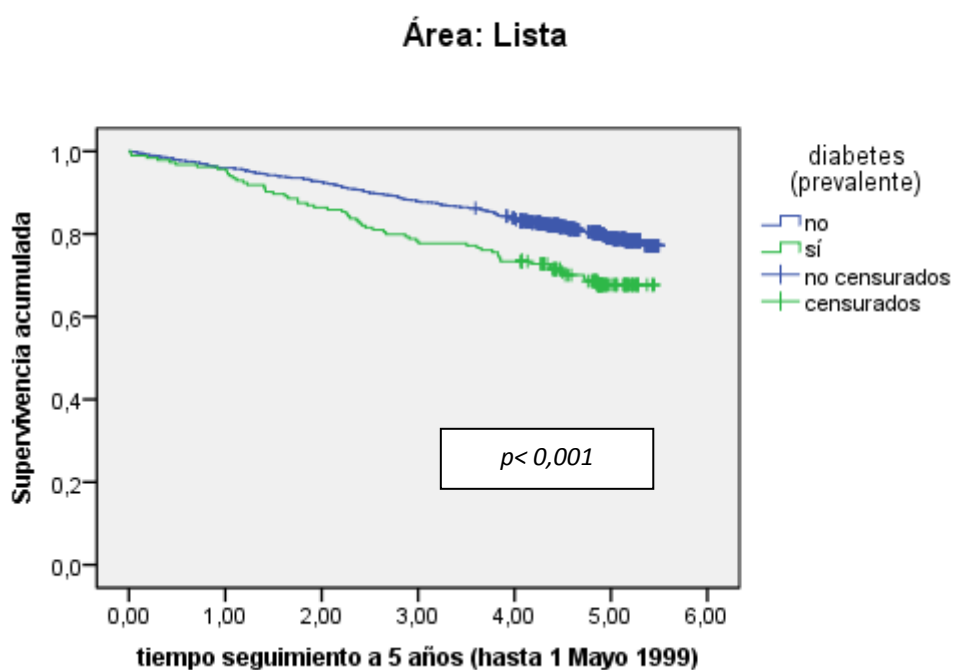
B.



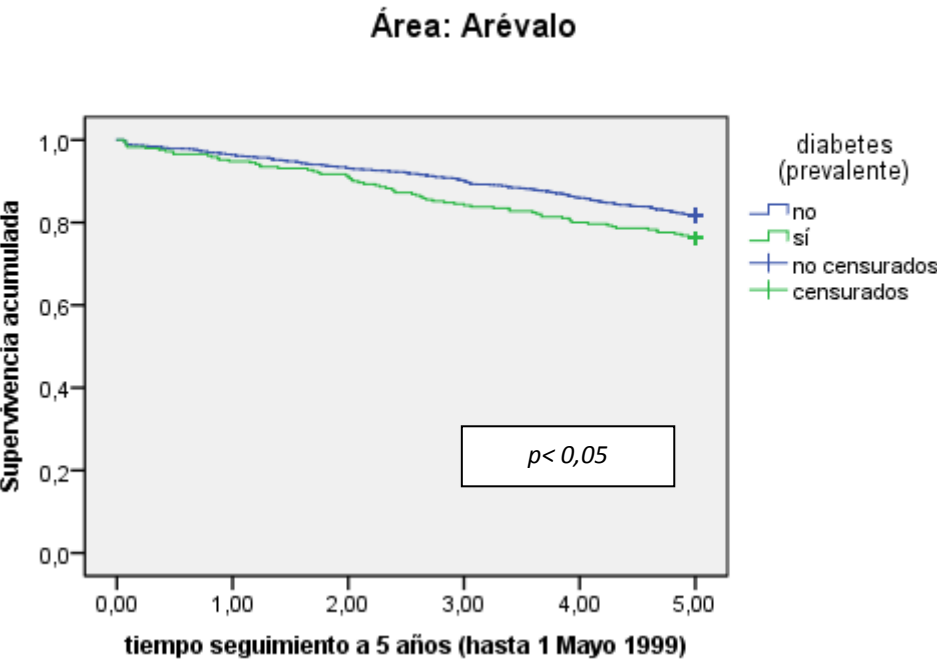
Calculando la supervivencia en las distintas áreas en la población diabética y no diabética, ésta fue significativamente mayor en la población no diabética respecto a la población diabética en las 3 áreas de estudio, Lista, Arévalo y Margaritas, siendo esta última área la que mayor supervivencia presentó (figuras 13, 14 y 15, respectivamente); (tabla 26).

**FIGURA 13.** Curvas de supervivencia a 5 años según área. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas

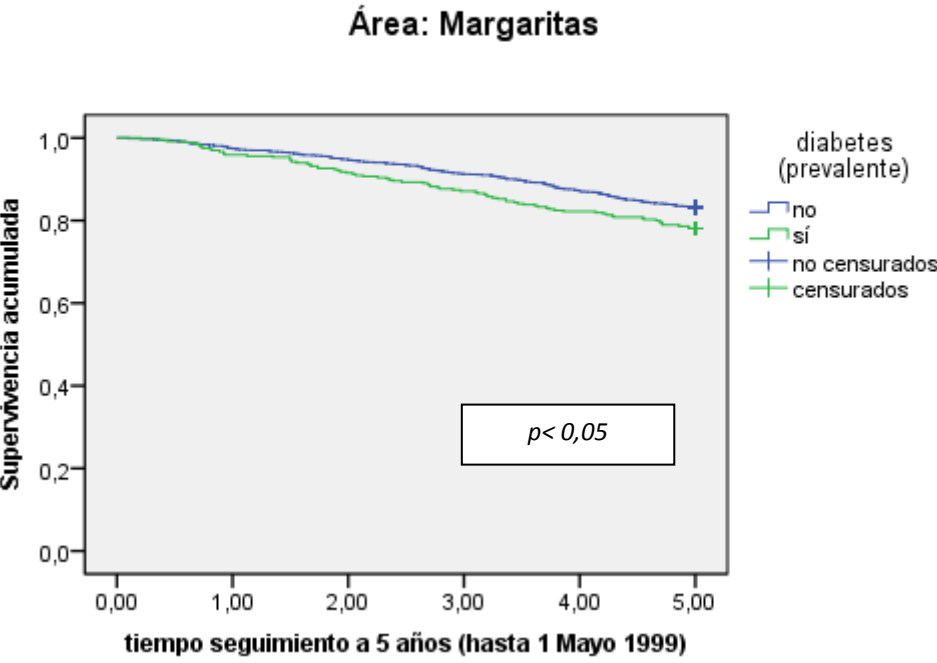
A.



B.

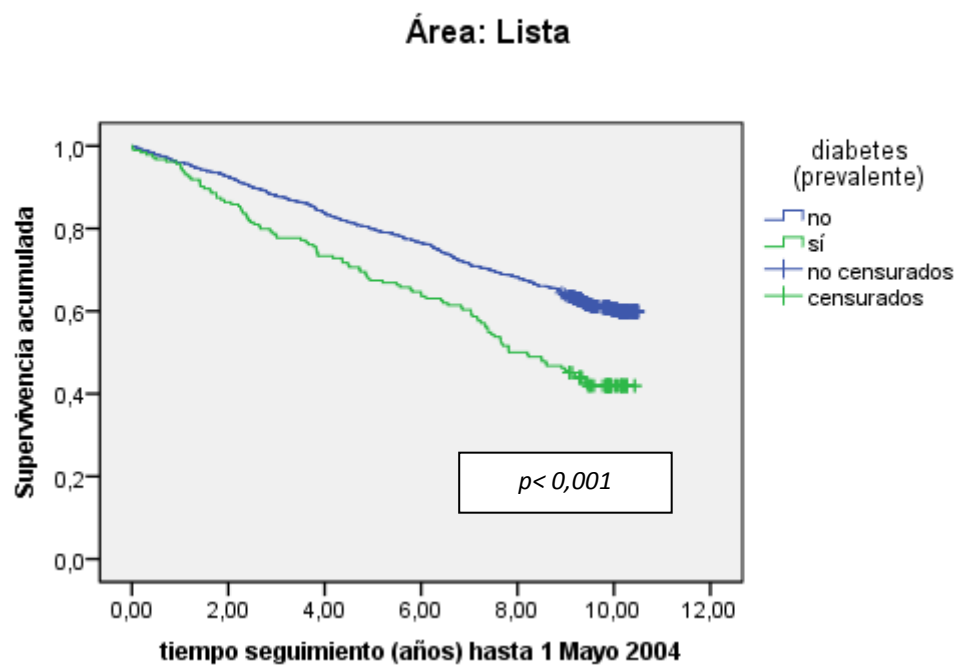


C.

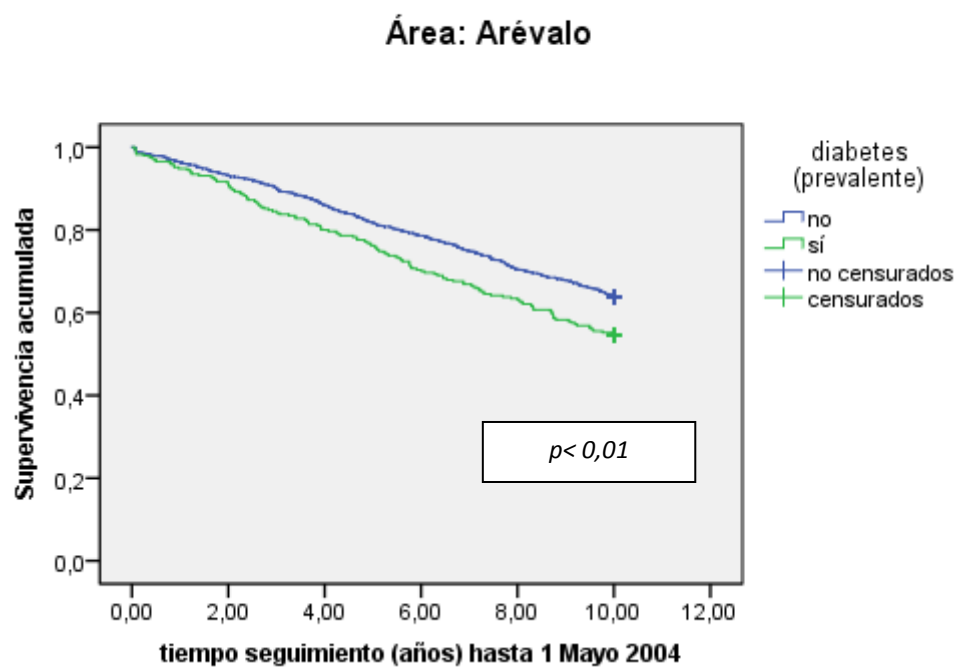


**FIGURA 14.** Curvas de supervivencia a 10 años según área. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas

A.

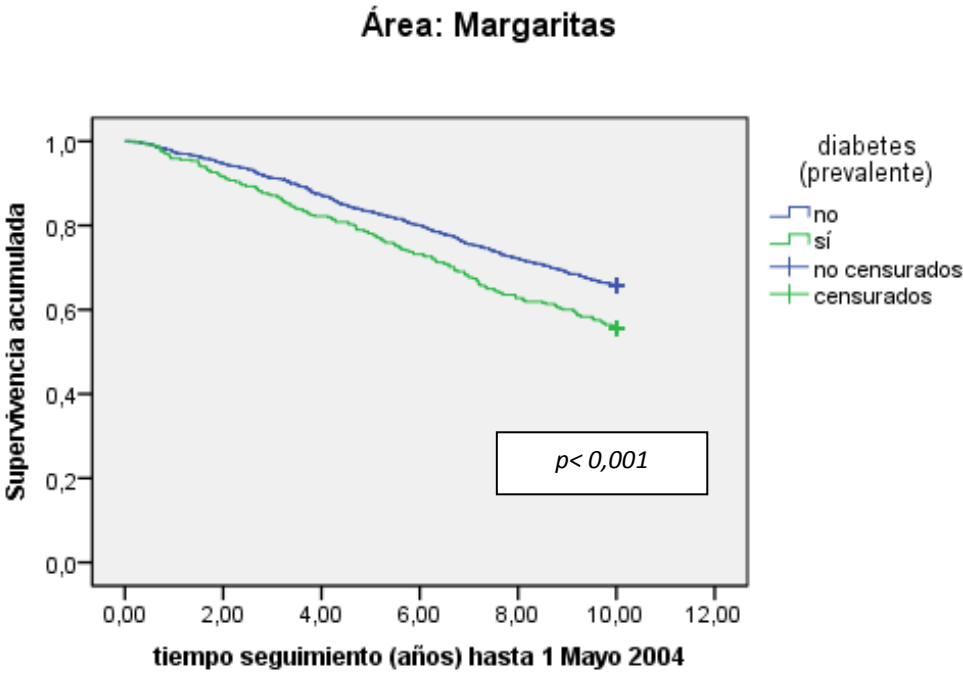


B.



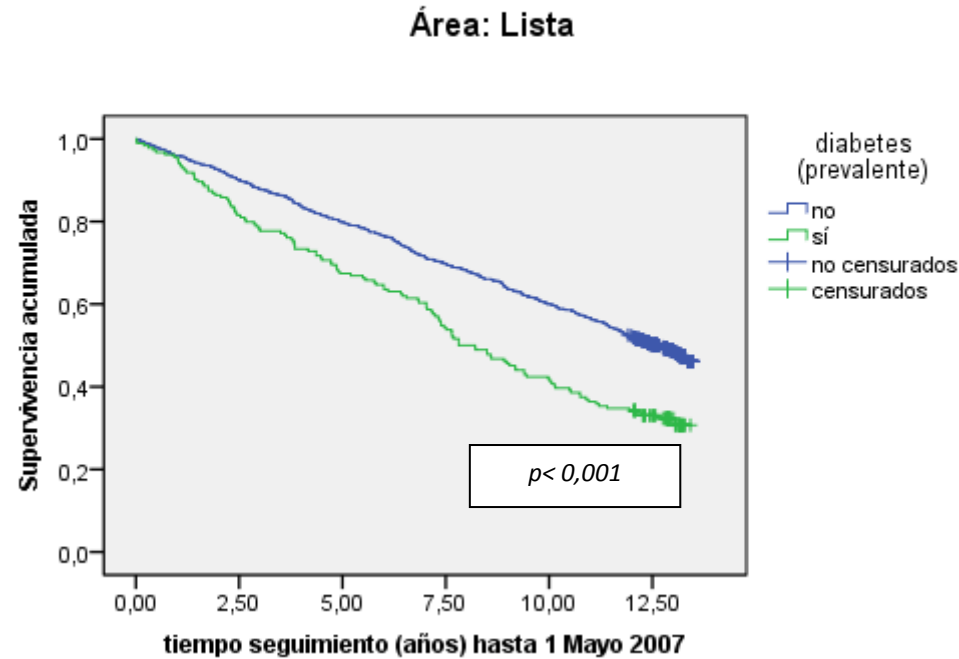


C.

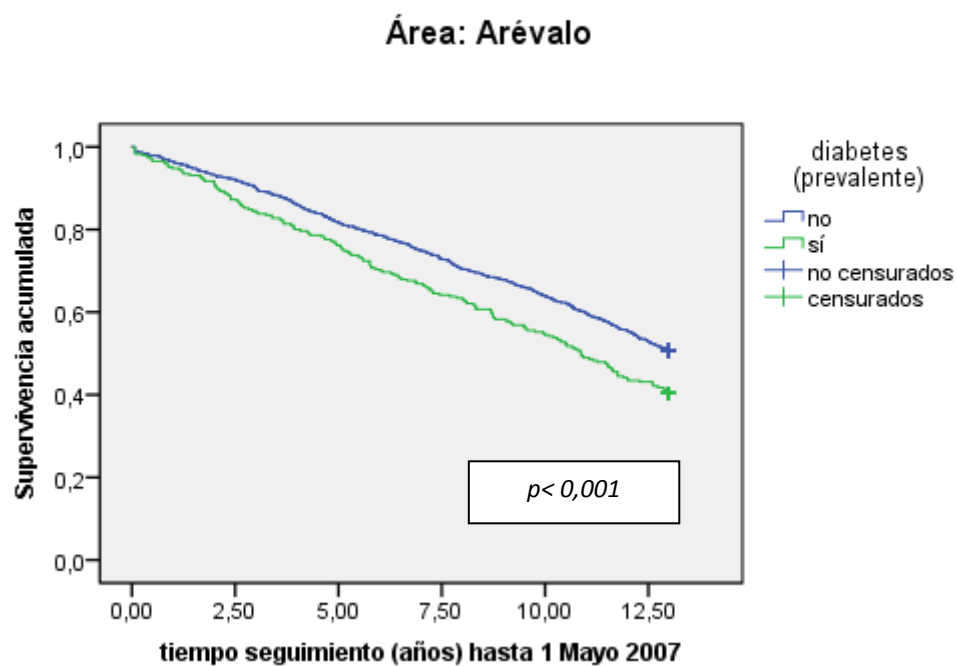


**FIGURA 15.** Curvas de supervivencia a 13 años según área. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas

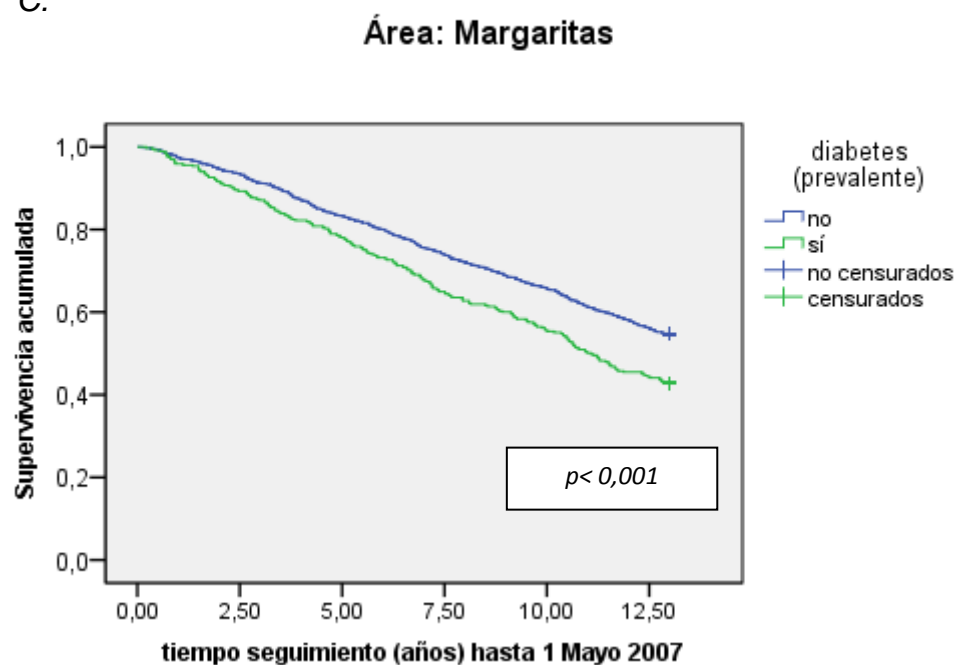
A.



B.



C.



**TABLA 26.** Medias de supervivencia de la población diabética y no diabética según área y tiempo de seguimiento

ÁREA Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO	DIABÉTICOS		NO DIABÉTICOS		VALOR DE p*
	MEDIA (DE)	IC 95%	MEDIA (DE)	IC 95%	
LISTA					
5 años	4,47 (0,12)	4,24-4,71	4,88 (0,37)	4,81-4,96	p<0,001
10 años	7,09 (0,26)	6,58-7,61	8,30 (0,90)	8,12-8,47	p<0,001
13 años	8,11 (0,34)	7,44-8,78	9,86 (0,12)	9,62-10,10	p<0,001
ARÉVALO					
5 años	4,38 (0,07)	4,23-4,53	4,56 (0,02)	4,50-4,62	p<0,05
10 años	7,61 (0,19)	7,24-7,99	8,21 (0,77)	8,06-8,36	p<0,01
13 años	9,02 (0,25)	8,52-9,53	9,93 (0,10)	9,72-10,14	p<0,001
MARGARITAS					
5 años	4,47 (0,06)	4,35-4,59	4,63 (0,02)	4,57-4,68	p<0,05
10 años	7,77 (0,16)	7,46-8,09	8,34 (0,75)	8,19-8,49	p<0,001
13 años	9,22 (0,22)	8,78-9,66	10,13 (0,10)	9,92-10,34	p<0,001

\* Valor de p calculado mediante Test de Log Rank

La mediana de supervivencia de la población diabética a los 13 años de seguimiento fue mayor en el centro de Margaritas [11,07 años, DE 0,59 IC 95% (6,64-8,97)], respecto a Arévalo [10,87 años, DE 0,54 IC 95% (9,79-11,94)] y a Lista [7,81 años, DE 0,59 IC 95% (6,64-8,97)].

Cuando se estimó la supervivencia en función del tiempo de evolución de la DM, se establecieron dos categorías, diabetes de corta duración cuando correspondía a una evolución menor a 10 años, y diabetes de larga duración cuando presentaba una evolución mayor a 10 años. En los 3 puntos de corte, es decir, a los 5, 10 y finalmente 13 años de seguimiento, la supervivencia de los no diabéticos fue mayor respecto a la supervivencia de los diabéticos tanto

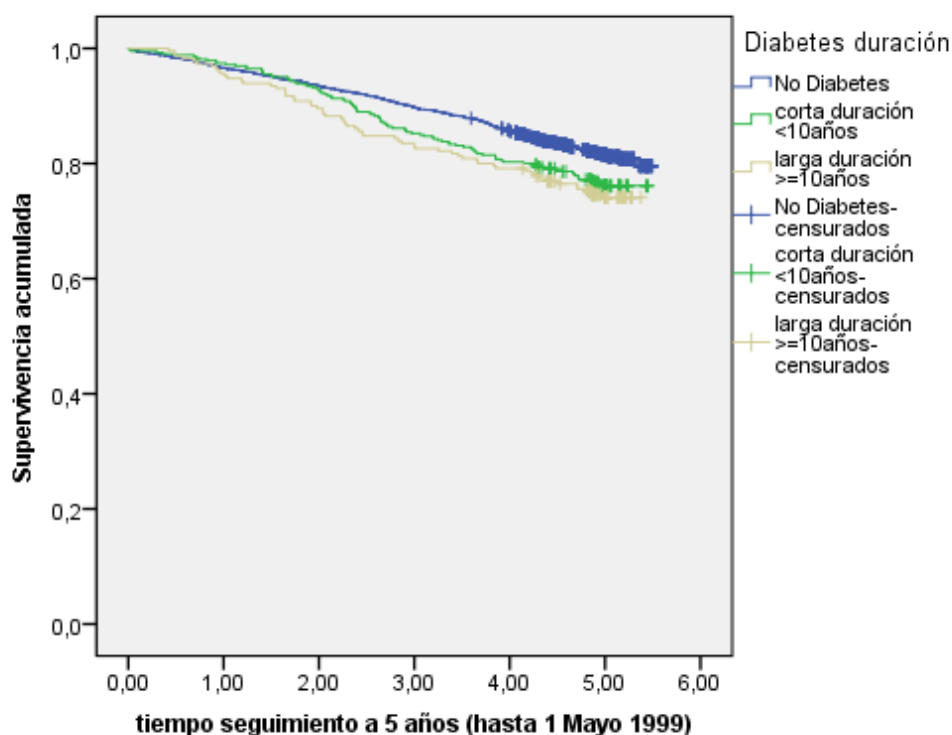
de corta como de larga evolución. Sin embargo, y a pesar de que puede apreciarse una tendencia de mayor supervivencia en los diabéticos con una evolución menor a 10 años respecto a los diabéticos con una evolución mayor a 10 años, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo medio de supervivencia entre ambos grupos (figuras 16, 17 y 18, respectivamente). Las medias se representan en la tabla 27.

**TABLA 27.** Medias de supervivencia según el tiempo de evolución de DM

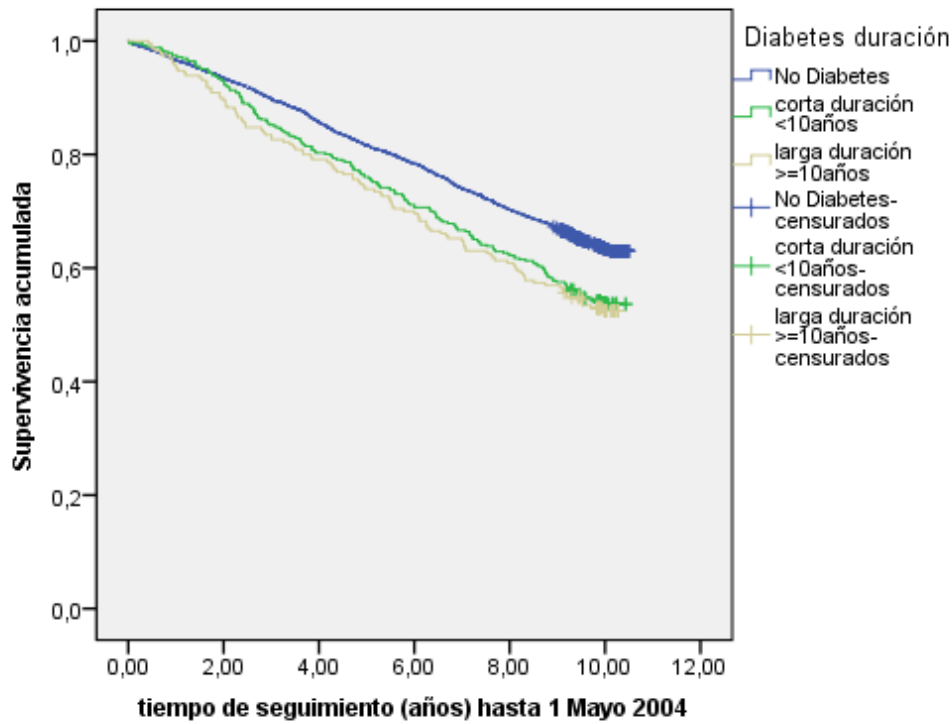
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NO DIABÉTICOS		DM <10 AÑOS		DM >10 AÑOS		VALOR DE p*
	MEDIA (DE)	IC 95%	MEDIA (DE)	IC 95%	MEDIA (DE)	IC 95%	
5 años	4,96 (0,20)	4,92-5,00	4,78 (0,65)	4,66-4,91	4,63 (0,94)	4,44-4,81	p<0,001
10 años	8,50 (0,48)	8,41-8,60	7,90 (0,16)	7,59-8,22	7,63 (0,22)	7,19-8,07	p<0,001
13 años	10,15 (0,67)	10,02-10,28	9,25 (0,21)	8,82-9,67	8,92 (0,29)	8,34-9,50	p<0,001

\*Valor de p calculado mediante test Log Rank

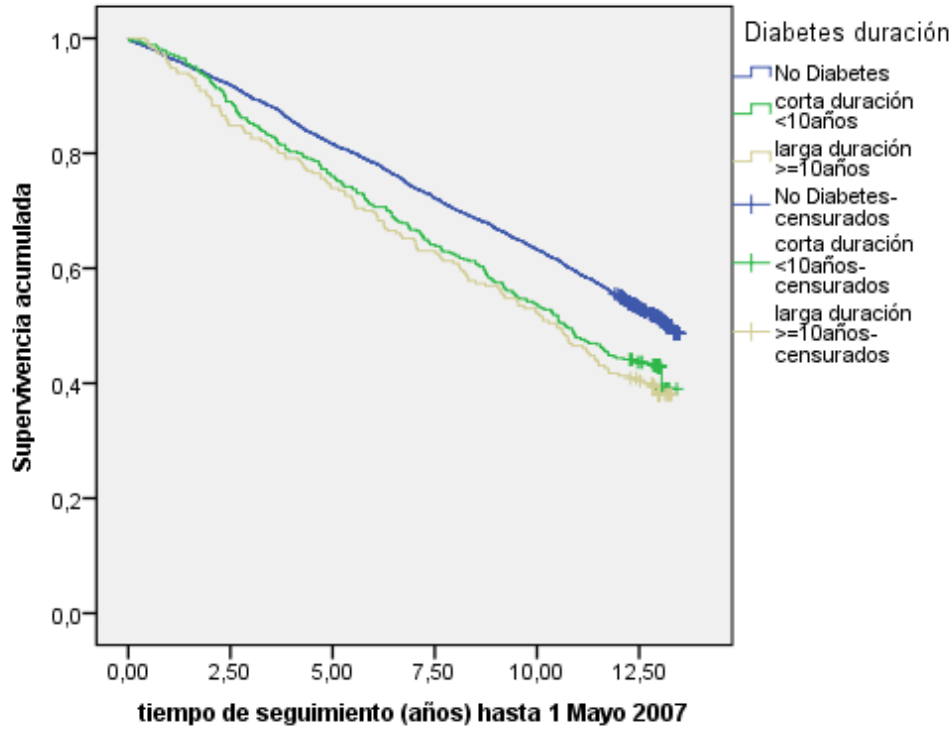
**FIGURA 16.** Curva de supervivencia a 5 años según tiempo de evolución de la DM



**FIGURA 17.** Curva de supervivencia a 10 años según tiempo de evolución de la DM



**FIGURA 18.** Curva de supervivencia a 13 años según tiempo de evolución de la DM



Al segmentar la muestra en las tres áreas según el tiempo de evolución de la DM, a los 5 años de seguimiento la estimación en cuanto al promedio del tiempo medio de supervivencia según la duración de la DM, sólo fue estadísticamente significativa en Lista y en Margaritas. A los 10 y 13 años de seguimiento se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en las 3 áreas (tabla 28); (figuras 19, 20 y 21, respectivamente).

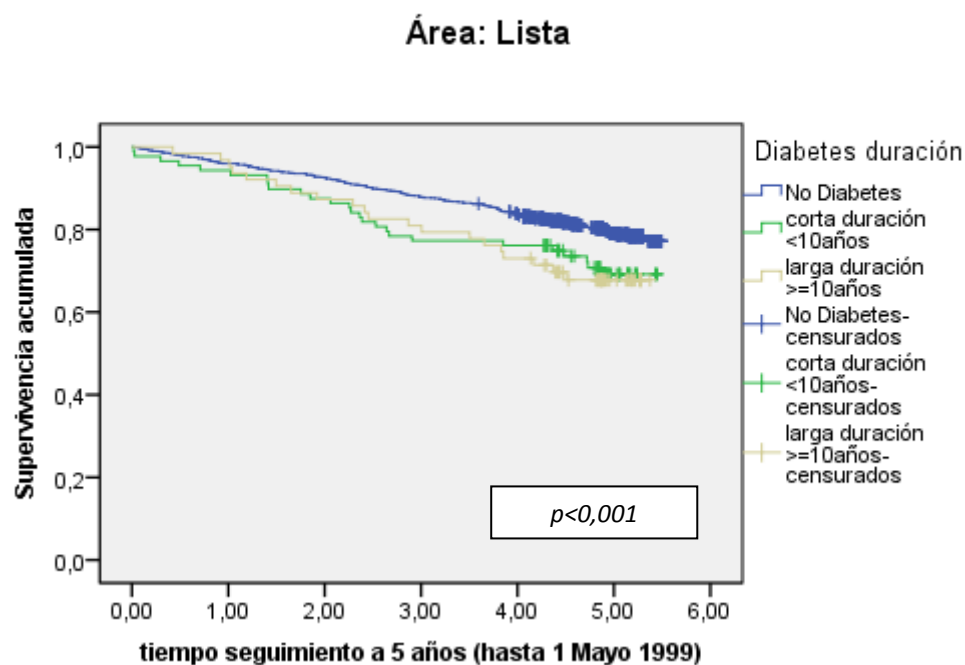
Las medianas de supervivencia a los 13 años de seguimiento en cada área fueron: en Lista para los DM con una duración de <10 años, 8,58 años con DE 0,80 e IC 95% (7,01-10,17) y para los DM con una duración de >10 años, 8,22 años con DE 1,79 IC 95% (4,88-11,55). En Arévalo para los DM de >10 años de evolución, 9,96 años con DE 1,53 IC 95% (6,95-11,96) y finalmente en el centro de Margaritas la mediana de supervivencia para los diabéticos de <10 años y >10 años de evolución fue, respectivamente, 10,78 años con DE 0,86 IC 95% (9,08-12,48) y 11,43 años con DE 1,06 IC95% (9,33-13,52).

**TABLA 28.** Medias de supervivencia según área y tiempo de evolución de DM

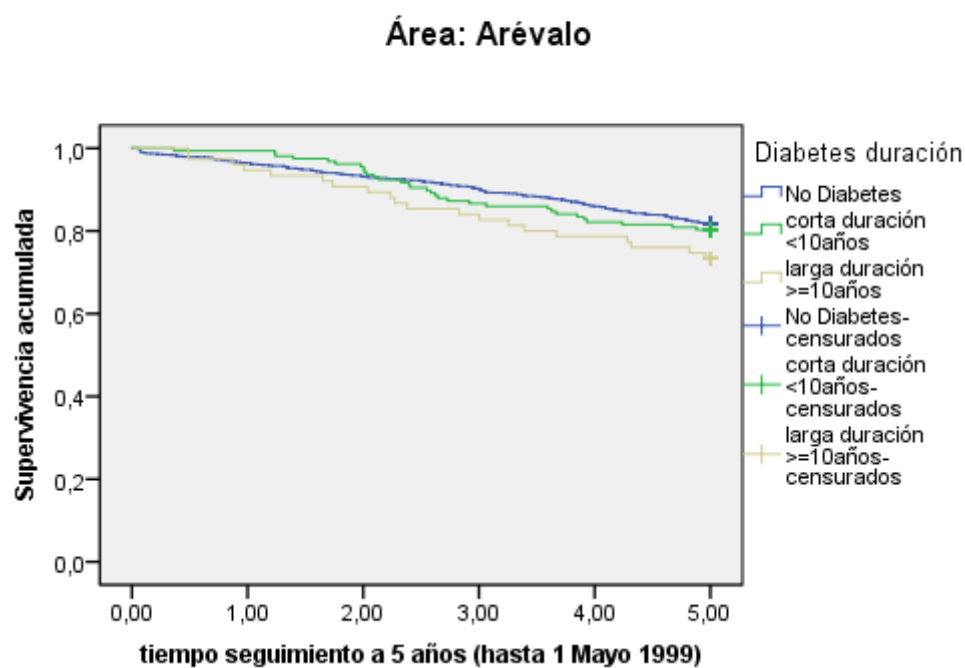
ÁREA Y EVOLUCIÓN	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	MEDIA (DE)	IC (95%)
<b>LISTA</b>			
No DM	5 años	4,88 (0,37)	4,81-4,96
	10 años	8,30 (0,90)	8,12-8,47
	13 años	9,86 (0,12)	9,62-10,10
< 10 años	5 años	4,50 (0,17)	4,16-4,85
	10 años	7,26 (0,38)	6,52-8,00
	13 años	8,38 (0,49)	7,40-9,36
> 10 años	5 años	4,46 (0,18)	4,09-4,83
	10 años	7,04 (0,43)	6,18-7,90
	13 años	8,04 (0,57)	6,92-9,15
<b>ARÉVALO</b>			
No DM	5 años	4,56 (0,29)	4,50-4,62
	10 años	8,21 (0,77)	8,06-8,36
	13 años	9,93 (0,10)	9,72-10,14
< 10 años	5 años	4,53 (0,83)	4,37-4,70
	10 años	7,90 (0,23)	7,44-8,37
	13 años	9,41 (0,33)	8,76-10,06
> 10 años	5 años	4,34 (0,15)	4,05-4,63
	10 años	7,46 (0,37)	6,73-8,20
	13 años	8,78 (0,50)	7,78-9,77
<b>MARGARITAS</b>			
No DM	5 años	4,63 (0,02)	4,57-4,68
	10 años	8,34 (0,75)	8,19-8,49
	13 años	10,13 (0,10)	9,92-10,34
< 10 años	5 años	4,48 (0,08)	4,32-4,64
	10 años	7,76 (0,22)	7,31-8,20
	13 años	9,19 (0,31)	8,58-9,81
> 10 años	5 años	4,45 (0,12)	4,20-4,71
	10 años	7,89 (0,32)	7,25-8,53
	13 años	9,44 (0,44)	8,56-10,31

**FIGURA 19.** Curvas de supervivencia a 5 años según área y tiempo de evolución de la diabetes mellitus. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas

A.

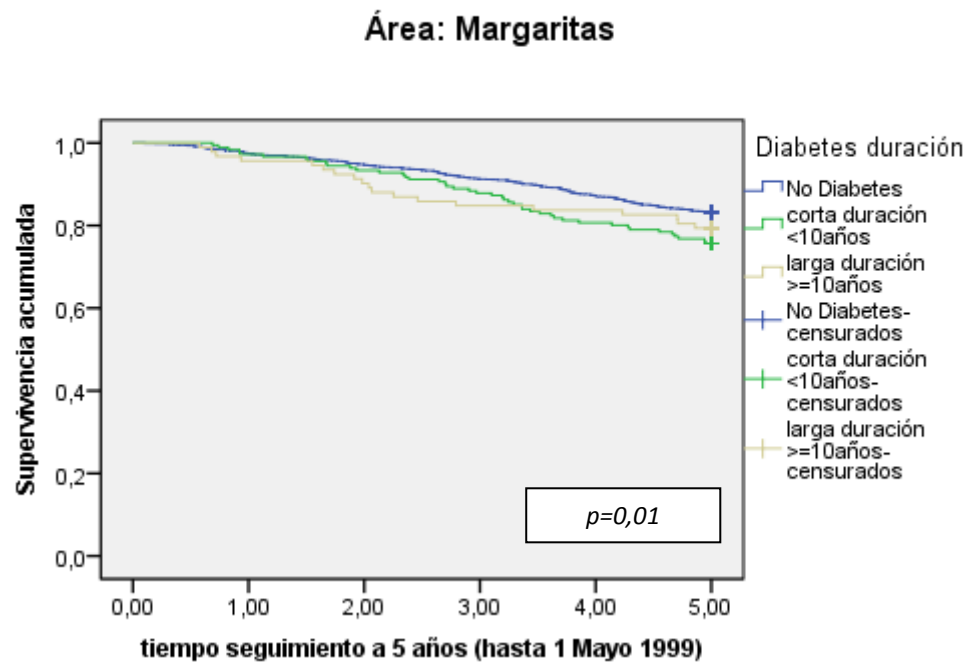


B.



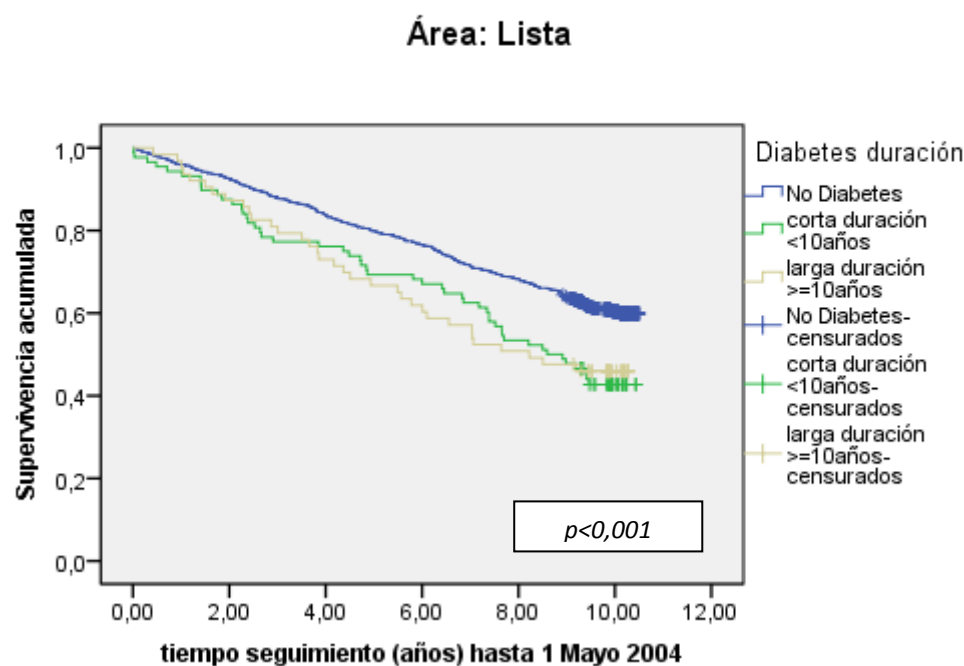


C.



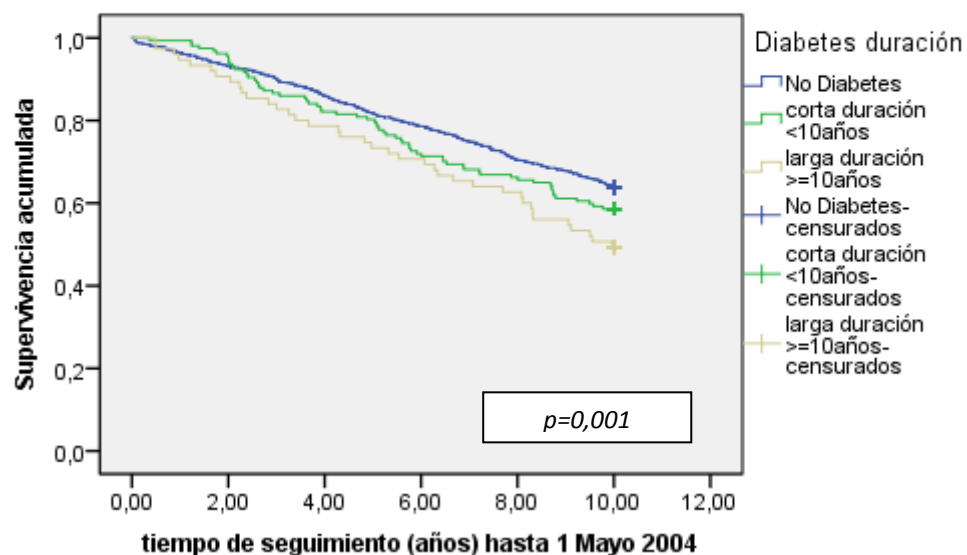
**FIGURA 20.** Curvas de supervivencia a 10 años según área y tiempo de evolución de la diabetes mellitus. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas

A.



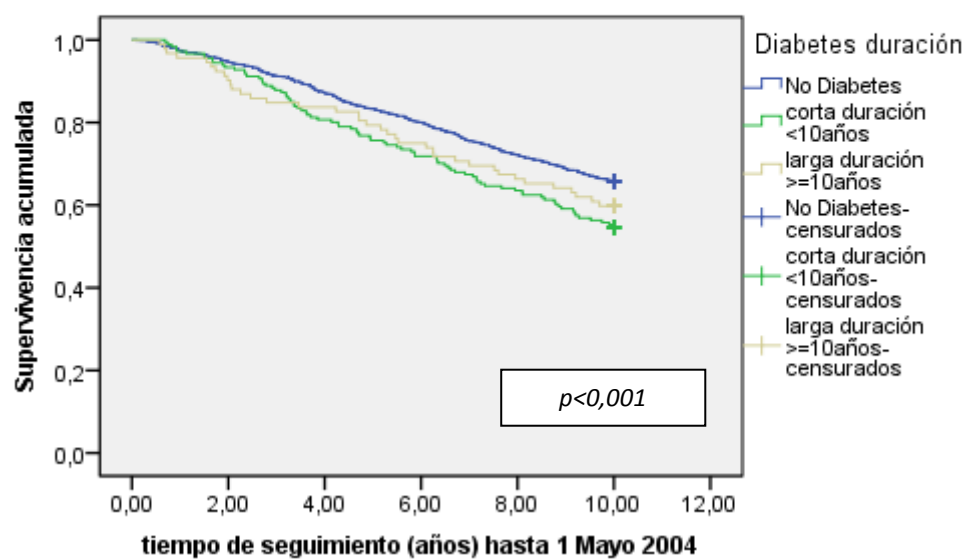
B.

## Área: Arévalo



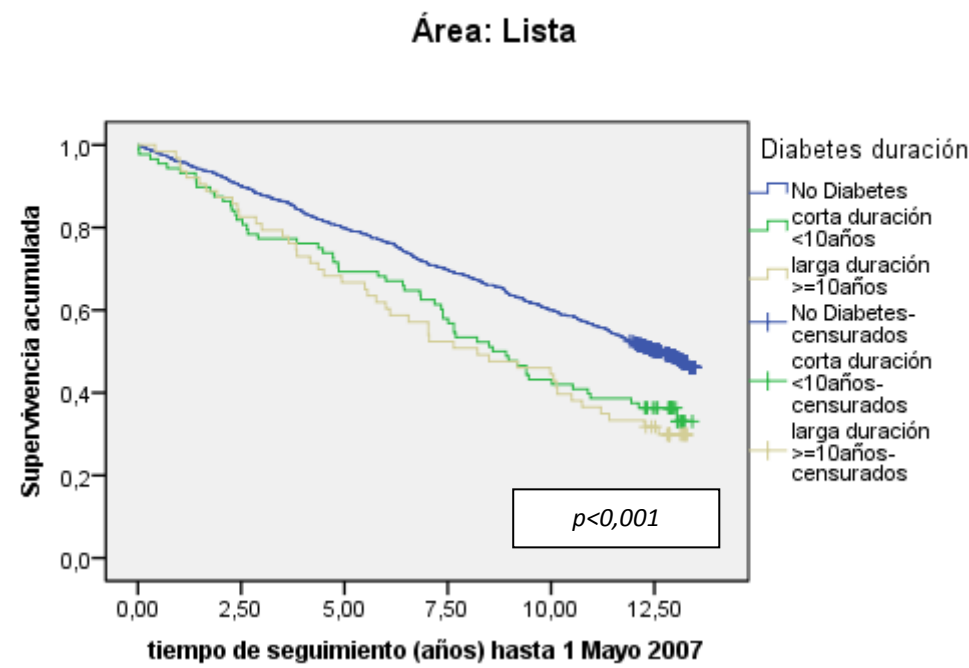
C.

## Área: Margaritas

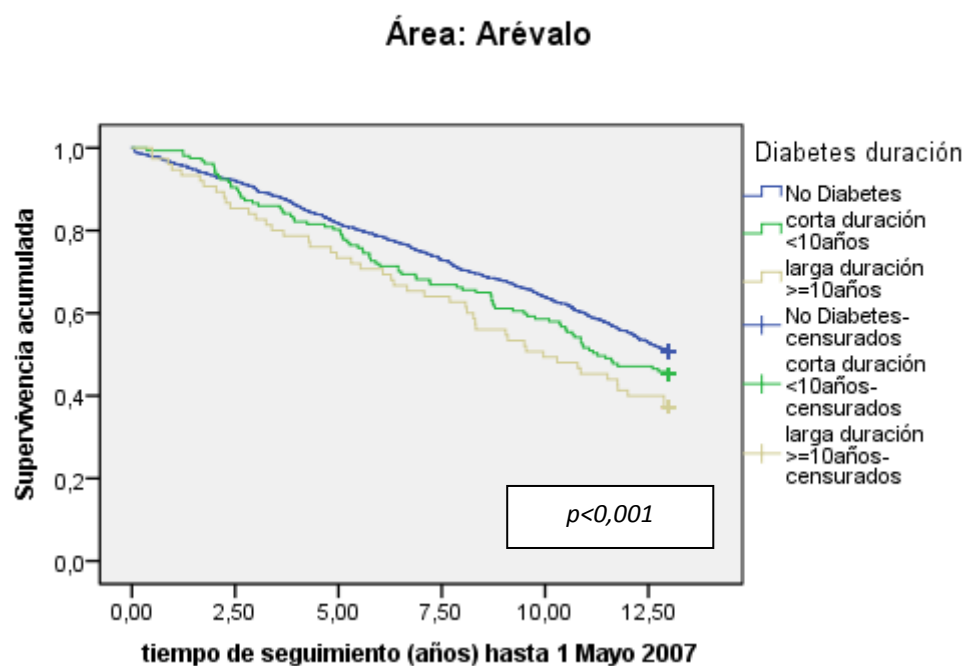


**FIGURA 21.** Curvas de supervivencia a 13 años según área y tiempo de evolución de la diabetes mellitus. A. Lista. B. Arévalo. C. Margaritas.

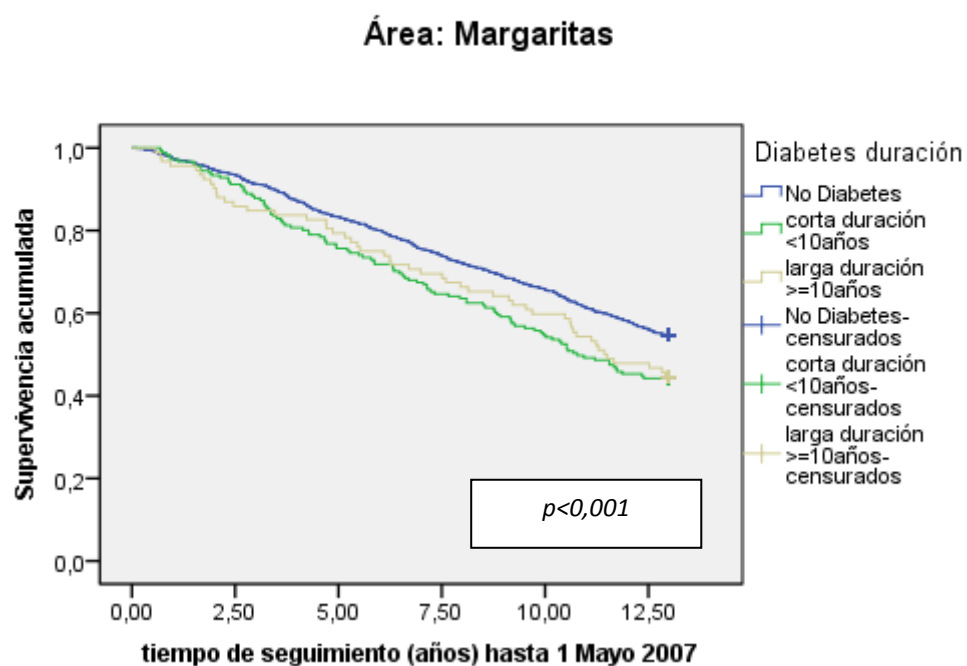
A.



B.



C.



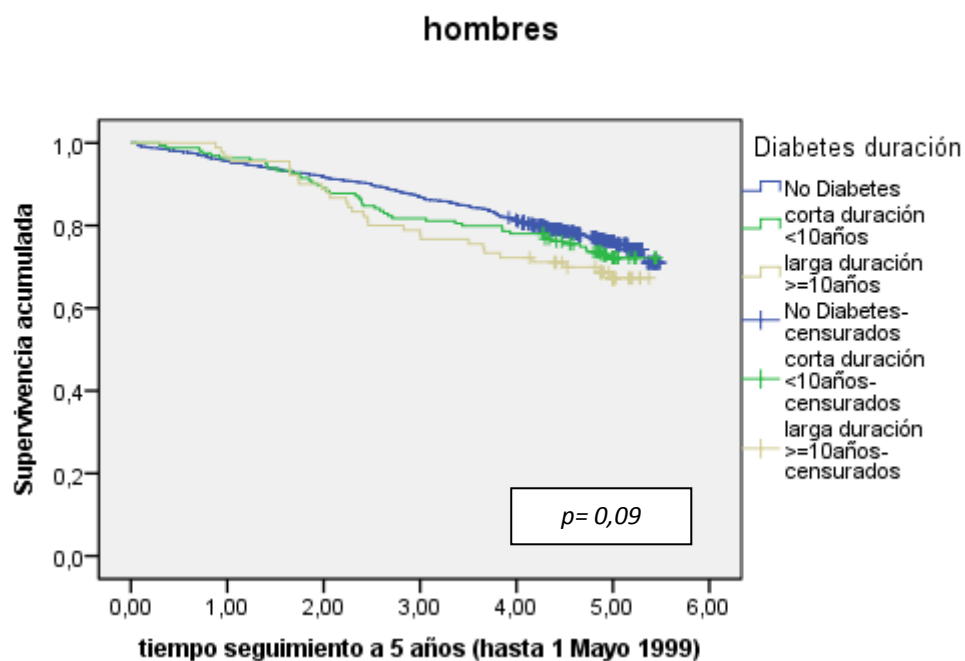
Cuando se analizó la supervivencia en función del sexo y de la duración de la DM, en los tres puntos de corte analizados, a los 5, 10 y 13 años de seguimiento, encontramos una supervivencia promedio significativamente mayor en las mujeres respecto a los hombres, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad (tabla 29); (figuras 22, 23 y 24, respectivamente).

**TABLA 29.** Medias y medianas de supervivencia según sexo y tiempo de evolución de la DM

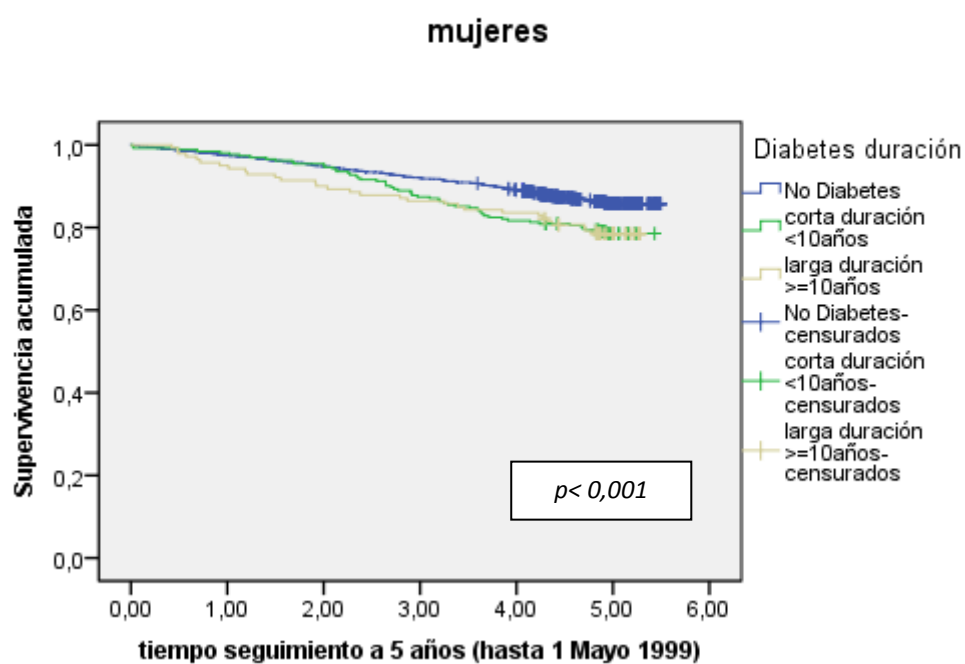
SEXO Y EVOLUCIÓN	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	MEDIA (DE)	IC (95%)	MEDIANA (DE)	IC (95%)	
HOMBRES						
No DM	5 años	4,79 (0,33)	4,73-4,86	11,15(0,24)	10,66-11,63	
	10 años	7,99 (0,79)	7,83-8,14			
	13 años	9,37 (0,10)	9,16-9,58			
	< 10 años	5 años	4,65 (0,11)	4,43-4,88	8,73 (0,85)	7,06-10,41
		10 años	7,40 (0,26)	6,8-7,92		
		13 años	8,39 (0,34)	7,72-9,06		
	> 10 años	5 años	4,46 (0,15)	4,16-4,77	7,69 (1,41)	7,01-10,44
		10 años	7,02 (0,36)	6,30-7,73		
		13 años	8,06 (0,48)	7,12-9,00		
MUJERES						
No DM	5 años	5,08 (0,24)	5,04-5,13	11,29(0,88)	9,55-13,02	
	10 años	8,89 (0,05)	8,78-9,01			
	13 años	10,74 (0,83)	10,58-10,91			
	< 10 años	5 años	4,85 (0,76)	4,70-5,00		
		10 años	8,22 (0,19)	7,83-8,60		
		13 años	9,75 (0,27)	9,22-10,28		
	> 10 años	5 años	4,66 (0,11)	4,43-4,88		
		10 años	8,02 (0,27)	7,48-8,56		
		13 años	9,47 (0,37)	8,75-10,20		

**FIGURA 22.** Curvas de supervivencia a 5 años según sexo y tiempo de evolución de la DM. A. Hombres. B. Mujeres

A.

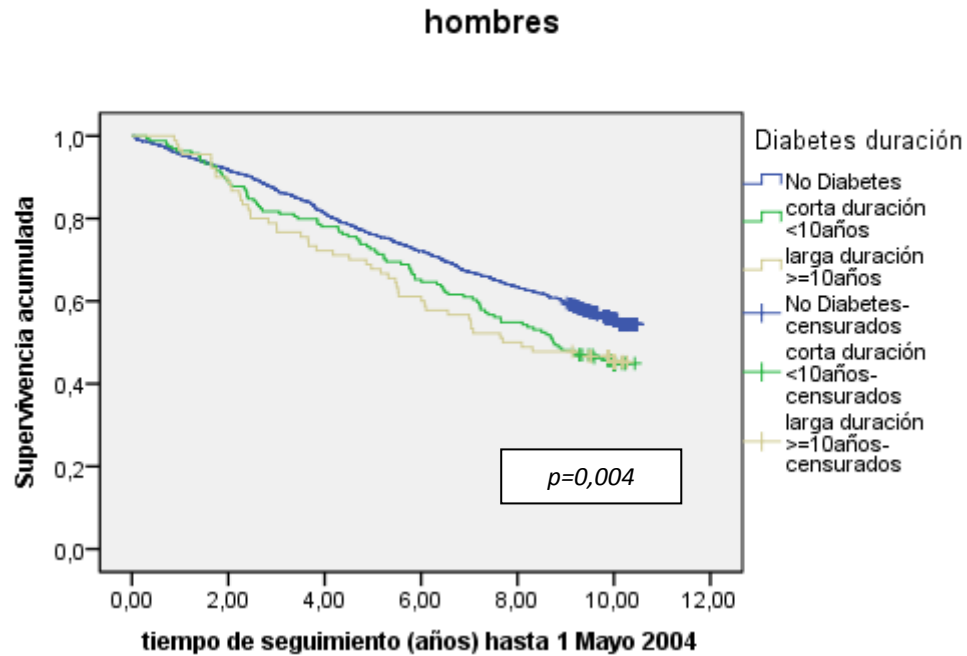


B.

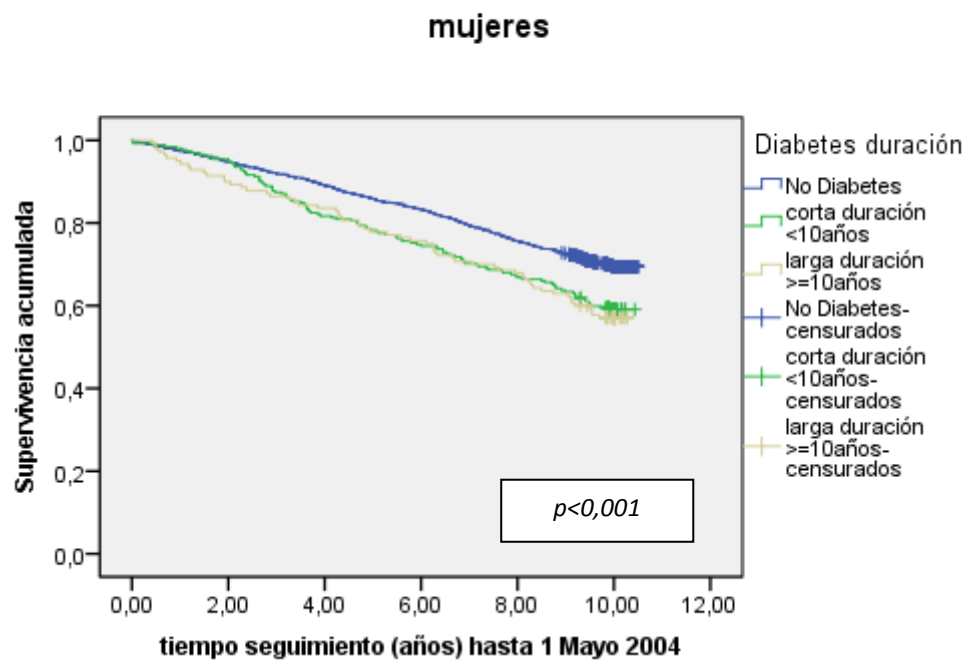


**FIGURA 23.** Curvas de supervivencia a 10 años según sexo y tiempo de evolución de la DM. A. Hombres. B. Mujeres

A.

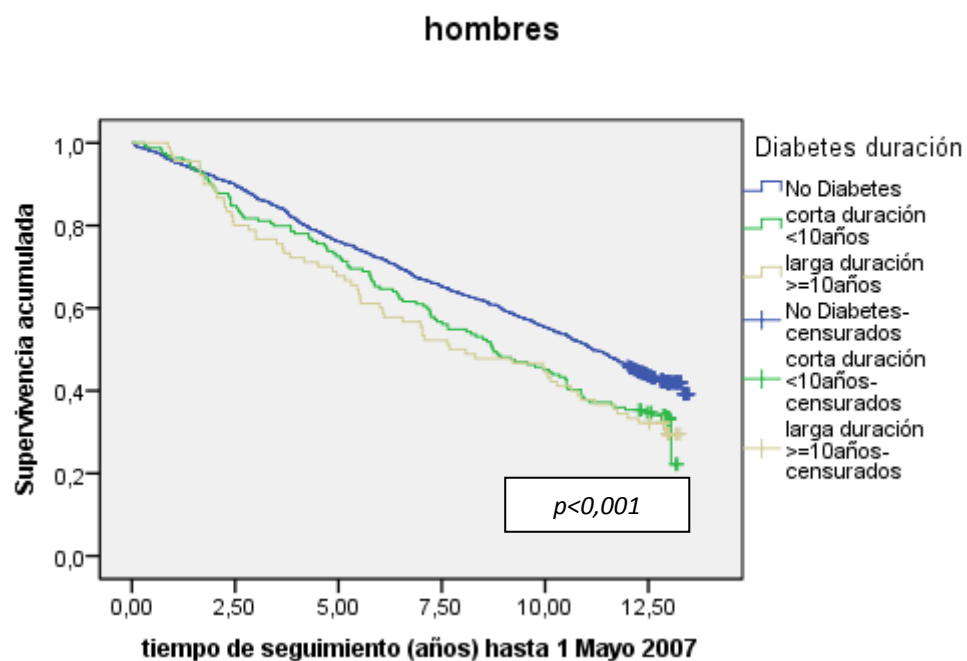


B.

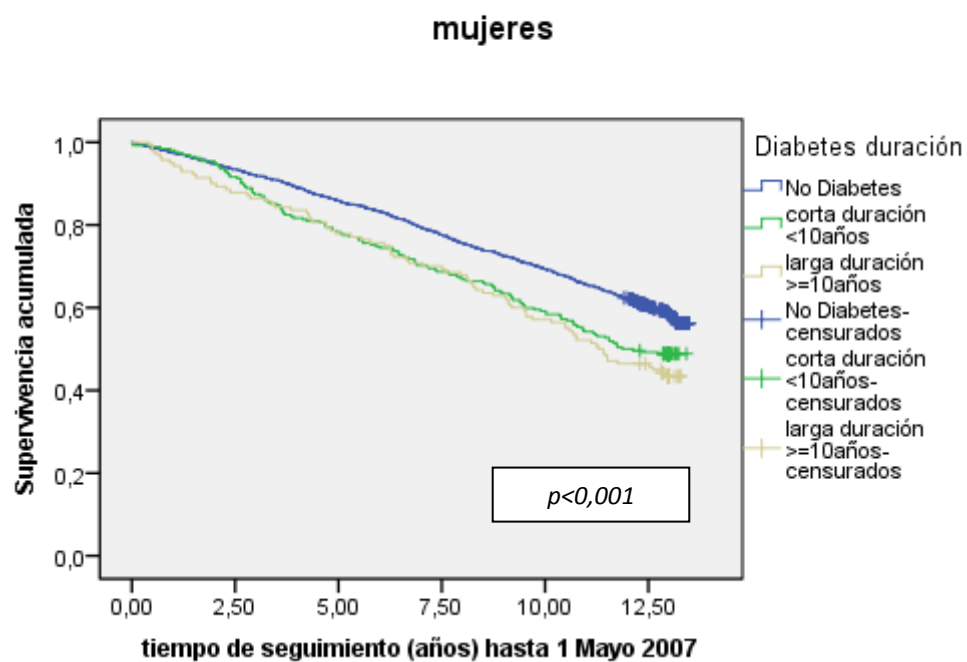


**FIGURA 24.** Curvas de supervivencia a 13 años según sexo y tiempo de evolución de la DM. A. Hombres. B. Mujeres

A.



B.





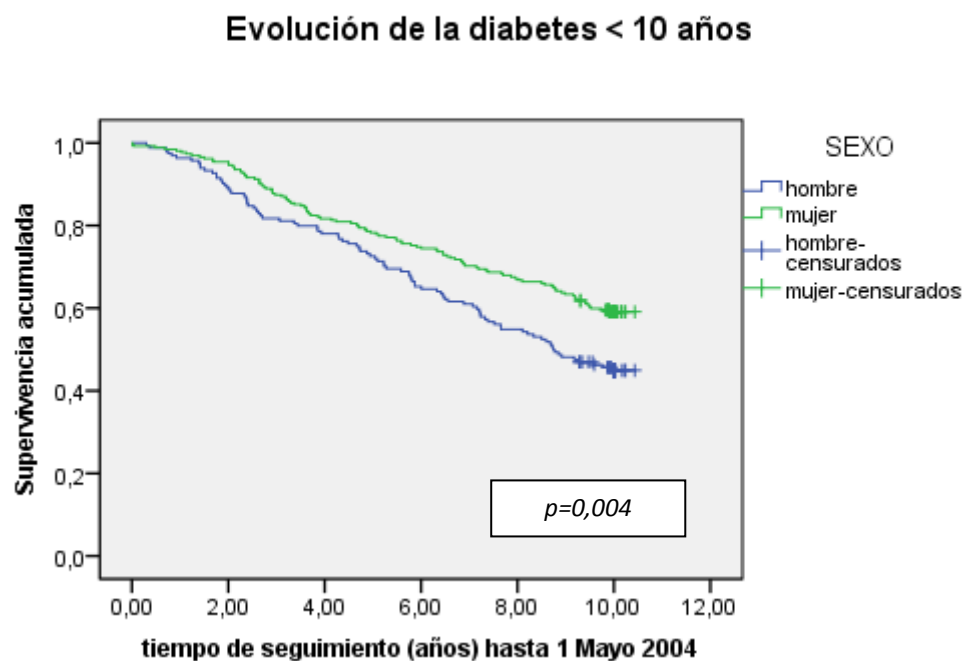
También se analizó el tiempo medio de supervivencia sólo en la población diabética, en función del tiempo de evolución, por tanto < 10 años y >10 años de duración. En los 3 puntos de corte, es decir, a los 5, 10 y 13 años de seguimiento, se observó una tendencia de mayor supervivencia entre la población diabética de corta evolución comparada con la de larga evolución, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se calculó el tiempo medio de supervivencia sólo en la población diabética, comparando los que presentaban < 10 años de evolución y > 10 años de evolución, segmentándolo por sexo, en los 3 puntos de corte del estudio, la supervivencia fue mayor en mujeres que en hombres, resultando estadísticamente significativas estas diferencias a los 10 y 13 años de seguimiento, no así a los 5 años de seguimiento (tabla 30); (figuras 25 y 26).

**TABLA 30.** *Medias y medianas de supervivencia en diabéticos, según tiempo de evolución de DM, sexo y tiempo de seguimiento*

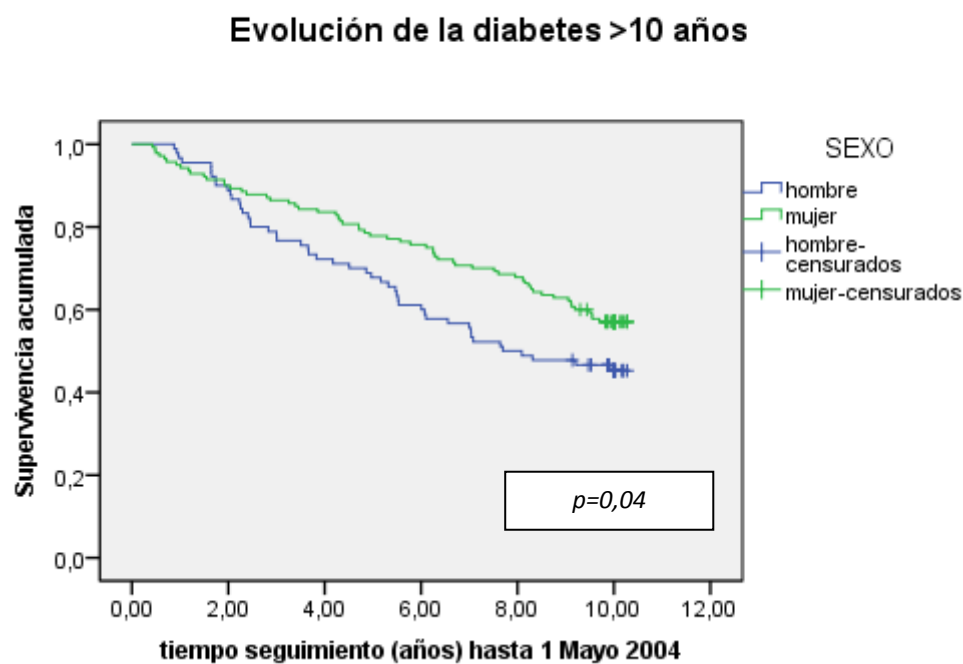
SEXO Y EVOLUCIÓN	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	MEDIA (DE)	IC (95%)	MEDIANA (DE)	IC (95%)
<10 AÑOS					
Hombres	5 años	4,65 (0,11)	4,43-4,88	8,73 (0,85)	7,01-10,4
	10 años	7,40 (0,26)	6,88-7,92		
	13 años	8,39 (0,34)	7,72-9,06		
Mujeres	5 años	4,85 (0,07)	4,70-5,00		
	10 años	8,22 (0,19)	7,83-8,60		
	13 años	9,75 (0,27)	9,22-10,28		
>10 AÑOS					
Hombres	5 años	4,46 (0,15)	4,16-4,77	7,69 (1,41)	4,91-10,47
	10 años	7,02 (0,36)	6,30-7,73		
	13 años	8,06 (0,48)	7,12-9,00		
Mujeres	5 años	4,66 (0,11)	4,43-4,88	11,29(0,88)	9,55-13,02
	10 años	9,02 (0,27)	7,48-8,56		
	13 años	9,47 (0,37)	8,75-10,20		

**FIGURA 25.** Curvas de supervivencia a 10 años de seguimiento en población diabética según tiempo de evolución. A. <10 años. B. >10 años.

A.

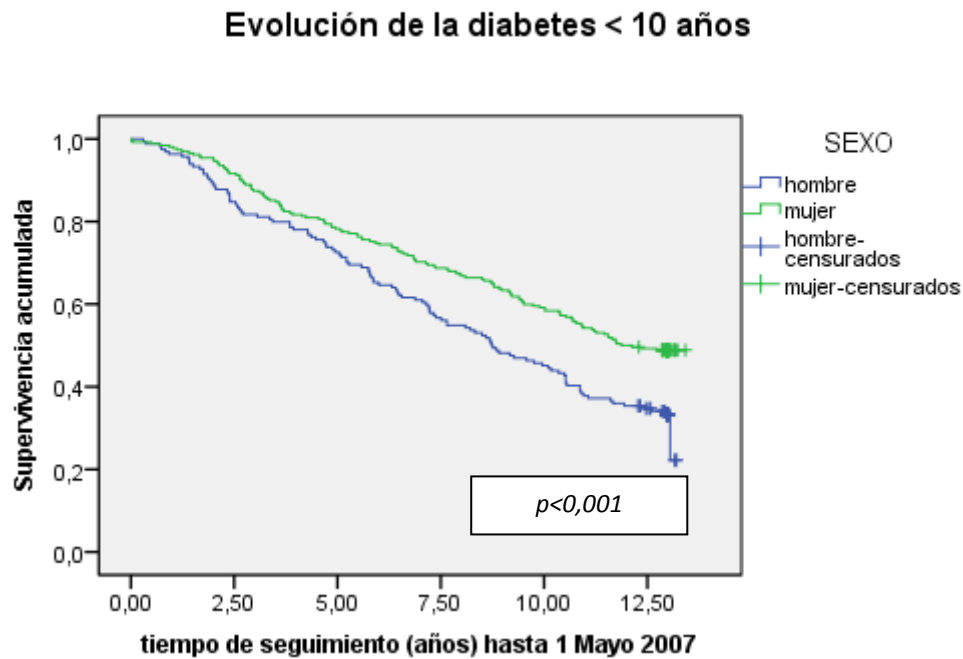


B.

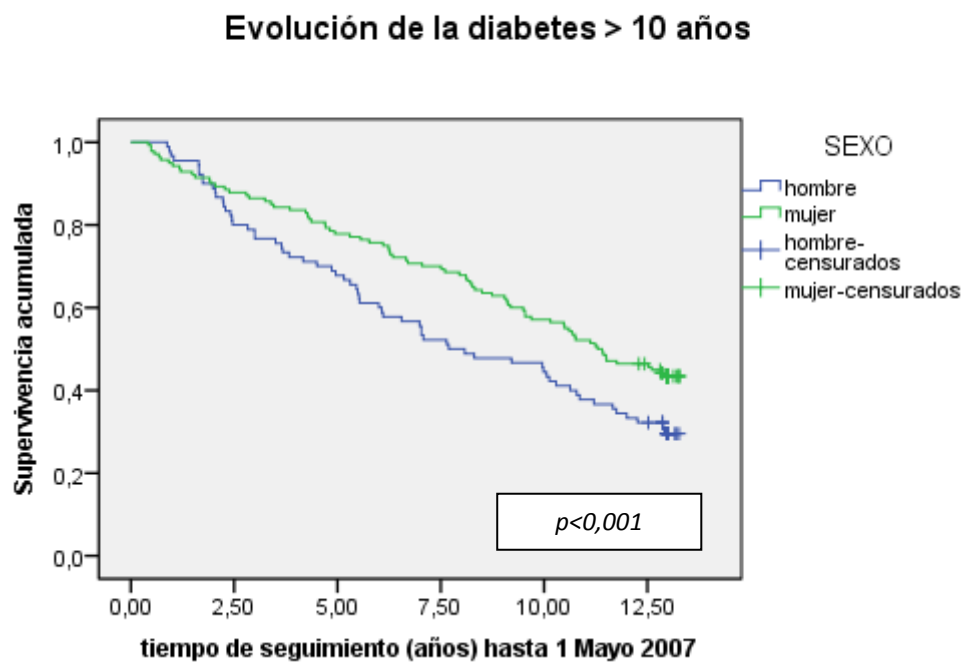


**FIGURA 26.** Curvas de supervivencia a 13 años en población diabética según tiempo de evolución. A. <10 años. B. >10 años.

A.



B.



## 4.2 Regresión de Cox

### 4.2.1 Riesgo de muerte asociado a diabetes

En un primer modelo básico de regresión de Cox, ajustado por sexo, grupos de edad, autopercepción de la salud y años de estudio formales, el riesgo de mortalidad en los diabéticos estaba aumentado en un 53% ajustado por las variables mencionadas [HR 1,53; IC 95% (1,36-1,72);  $p<0,001$ ].

Tomando como categoría de referencia el grupo de edad comprendido entre los 65 y 69 años, el riesgo de muerte se va incrementando de manera llamativa a partir de los 70 años hasta hacerse 8 veces superior en el grupo de edad de 85 años y más [70-74 años: HR 1,65 IC95% (1,43-1,90);  $p<0,001$ ], [75-79 años: HR 2,56 IC95% (2,56-3,43);  $p<0,001$ ], [80-84 años: HR 4,63 IC95% (3,99-5,38);  $p<0,001$ ], [ $\geq 85$  años: HR 8,04 IC 95% (6,82-9,48);  $p<0,001$ ]. Conforme empeora el estado de salud, el riesgo de morir se incrementa hasta casi el doble cuando la autopercepción de la salud es mala o muy mala, tomando como referencia la categoría de salud muy buena, ajustado por las variables mencionadas [salud regular: HR 1,29 IC 95% (1,09-1,53);  $p>0,05$ ], [salud mala: HR 1,78 IC 95% (1,46- 2,17);  $p<0,001$ ], [salud muy mala: HR 1,77 IC 95% (1,31-2,39);  $p<0,001$ ].

En el modelo definitivo de análisis multivariante mediante regresión de Cox, de forma global, en la población diabética se observó un incremento significativo del riesgo de mortalidad en un 50% [HR 1,50 (IC95% 1,32-1,72)  $p<0,001$ ] ajustado por factores sociodemográficos (grupos de edad, sexo, años de estudio, estado de salud), FRCV (HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, cardiopatía, IMC), comorbilidad (EPOC, deterioro cognitivo, fractura de cadera), situación funcional, polifarmacia, horas de sueño y actividad física (tabla 31).

Observamos también un incremento gradual y progresivo del riesgo de mortalidad con la edad, ajustado por las demás variables del modelo y tomando como grupo de referencia a la población con edades comprendidas entre 65-69 años. Encontramos que el grupo de 70-74 años, presentó un incremento del riesgo de mortalidad del 52% respecto al grupo de referencia [HR: 1,52 IC 95% (1,30-1,78);  $p < 0,001$ ], el grupo de 75-79 años tuvo un incremento del riesgo de mortalidad de más del doble [HR: 2,54 (IC95% (2,16-3,00);  $p < 0,001$ ] y en los siguientes grupos de edad (80-84 años y  $> 85$  años) dicho riesgo se triplicó y cuadruplicó respectivamente [HR: 3,78 IC 95% (3,18-4,49)  $p < 0,001$ ; HR: 4,84 IC 95% (3,95-5,92)  $p < 0,001$ ].

Para la autopercepción de la salud, las peores categorías son las que presentan un riesgo mayor de morir, no resultando significativo en el modelo final.

El nivel educativo en la cohorte NEDICES no se asoció significativamente con mayor mortalidad. Con respecto a la recogida de información del protocolo en cuanto al nivel educacional, se optó por realizar el registro según los años de educación formal (tomado del censo), ya que de este modo se reflejaba con mayor precisión la situación real de los pacientes que fueron entrevistados, como se demostró ya en un estudio previo (*Bermejo, 1993*), pero para la comparación con otras investigaciones se utilizó tanto la variable “nivel de estudios” (analfabeto, sabe leer o escribir, estudios primarios, bachiller o superior) y “años formales de estudio”, sin encontrar en ambos casos asociación significativa con la mortalidad y la DM.

En cuanto a los FRCV, los hipertensos presentaron un aumento significativo del riesgo de mortalidad del 26% respecto a la población no hipertensa, ocurriendo de igual modo un incremento del 37% en el riesgo de mortalidad en los sujetos que presentaron cardiopatía ajustada por las variables del modelo final [HR 1,26 IC 95% (1,13-1,42)  $p<0,001$ ; HR 1,37 IC 95% (1,17-1,61)  $p<0,001$ ]. El tabaquismo incrementó de forma significativa el riesgo de morir en un 34% [HR 1,34 IC 95% (1,14-1,57)  $p<0,001$ ], no resultando significativo el riesgo de morir cuando se analizó el consumo de alcohol ajustado por todas las variables del modelo descrito. El IMC resultó ser un factor significativamente protector en los individuos con sobrepeso y obesidad [HR 0,81 IC 95% (0,71-0,91)  $p<0,01$ ; HR 0,80 IC 95% (0,70-0,93)  $p<0,01$ ]. El ACV en nuestro estudio no se correlacionó de forma significativa con el aumento de mortalidad. La hipercolesterolemia también resultó ser un factor protector en nuestro estudio [HR 0,78 IC 95% (0,69-0,88)  $p<0,001$ ].

En cuanto a la situación funcional, se toma como referencia una puntuación en el test de Pfeffer de  $<6$  puntos, presentando un incremento en el riesgo de mortalidad del 61% cuando los sujetos presentaban una peor situación funcional, ajustado por las variables del modelo final [HR 1,61 IC 95% (1,37-1,90)  $p<0,001$ ].

El hecho de que los pacientes consumieran dos o más fármacos se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad del 30% ajustado por las variables descritas [HR 1,30 IC 95% (1,14-1,47)  $p<0,001$ ].

En cuanto a comorbilidad, las variables que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad fueron la EPOC, el deterioro cognitivo y la

fractura de cadera. Los pacientes con EPOC presentaron un exceso de riesgo del 43% [HR 1,43; IC 95% (1,26-1,63)  $p<0,001$ ]. El deterioro cognitivo incrementó de forma significativa el riesgo de mortalidad en un 79% [HR 1,79 IC 95% (1,40-2,29)  $p<0,001$ ]. Los sujetos que presentaron una fractura de cadera tuvieron un aumento significativo del riesgo de mortalidad del 30% [HR: 1,30 IC95% (1,02-1,66)  $p<0,001$ ].

Respecto a las horas de sueño, tomando como referencia los pacientes que duermen menos de 6 horas, observamos un aumento significativo en el riesgo de mortalidad del 44% cuando los pacientes dormían más de 8 horas [HR 1,44; IC 95% (1,24-1,66)  $p<0,001$ ]. En aquellos pacientes que dormían una media de entre 7 y 8 horas no se modificó de forma significativa el riesgo de mortalidad. Del mismo modo el sedentarismo incrementó de forma significativa el riesgo de mortalidad en un 2%, no modificando de forma significativa el riesgo de mortalidad la actividad física moderada ni intensa [HR 1,02 IC 95% (1,01-1,04)  $p<0,001$ ].

Posteriormente se realizaron subanálisis de modelos de regresión de Cox, con todas las variables del modelo final que adquirían significación estadística, estratificado por sexo (tabla 31) y subdividido por grupos de edad y sexo (tabla 32 y 33); (figura 27). Así, cuando se analizó el riesgo de muerte separadamente por sexos, la diabetes aumentó significativamente el riesgo de muerte, tanto en hombres como en mujeres, si bien ese riesgo era mayor para las mujeres diabéticas que para los hombres diabéticos [HR 1,74 IC 95% (1,42-2,07) vs HR 1,37 IC 95% (1,13-1,65)].

Este mayor riesgo se mantenía en todos los grupos de edad, aunque en el caso de los hombres fue mayor en el grupo de edad de 75-79 años [HR 2,15 IC 95% (1,33-3,47)] y en el caso de las mujeres en el grupo de edad de 65-69 años [HR 2,89 IC 95% (1,79-4,65)].

**TABLA 31.** Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos

VARIABLES	HAZARD RATIO	IC 95%	VALOR p <sup>a</sup>
<b>DIABETES PREVALENTE<sup>b</sup></b>	1,50	1,32-1,72	<0,001
<b>SEXO</b> (referencia hombres) <sup>b</sup>	0,55	0,49-0,62	<0,001
<b>GRUPOS DE EDAD</b>			
65-69 años (referencia)			
70-74 años	1,52	1,32-1,72	<0,001
75-79 años	2,54	2,16-3,00	<0,001
80-85 años	3,78	3,18-4,49	<0,001
≥85 años	4,84	3,95-5,92	<0,001
<b>AUTOPERCEPCIÓN SALUD</b>			
Muy buena (referencia)			
Buena	0,86	0,72-1,04	ns
Regular	1,09	0,90-1,32	ns
Mala	1,30	1,03-1,64	ns
Muy mala	1,04	0,73-1,48	ns
<b>AÑOS DE ESTUDIO</b>	1,00	0,99-1,01	ns
<b>POLIFARMACIA<sup>b</sup></b>	1,30	1,14-1,47	<0,001
<b>ÍNDICE DE MASA CORPORAL</b>			
Normopeso (referencia)			
Sobrepeso	0,81	0,71-0,91	<0,001
Obesidad	0,80	0,70-0,93	<0,01
<b>TABAQUISMO<sup>b</sup></b>	1,34	1,14-1,57	<0,001
<b>HTA<sup>b</sup></b>	1,26	1,13-1,42	<0,001
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA<sup>b</sup></b>	0,78	0,69-0,88	<0,001
<b>CARDIOPATÍA<sup>b</sup></b>	1,37	1,17-1,61	<0,001
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	1,43	1,26-1,63	<0,001
<b>FRACTURA DE CADERA<sup>b</sup></b>	1,30	1,02-1,66	<0,01
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL<sup>b</sup></b>	1,61	1,37-1,90	<0,001
<b>DEMENCIA<sup>b</sup></b>	1,79	1,40-2,29	<0,001
<b>HORAS DE SUEÑO</b>			
≤6horas (referencia)			
7-8 horas	1,11	0,96-1,29	ns
>8h	1,44	1,24-1,66	<0,001
<b>TIEMPO DE SEDENTARISMO<sup>c</sup></b>	1,02	1,01-1,04	<0,001

<sup>a</sup>Valor de p calculado mediante Regresión de Cox. <sup>b</sup>La categoría de referencia en variables dicotómicas es la ausencia/nulidad de la variable. <sup>c</sup>Variables cuantitativas.  
ns: no significatvo



**TABLA 32.** Modelo final de riesgo de mortalidad en diabéticos estratificado por sexo

VARIABLE	HOMBRES (n=1228)		MUJERES (n=1524)	
	HR (IC95%)	VALOR p <sup>a</sup>	HR (IC 95%)	VALOR p <sup>a</sup>
<b>DIABETES PREVALENTE<sup>b</sup></b>	1,37 (1,13-1,65)	<0,05	1,71 (1,42-2,07)	<0,001
<b>GRUPOS DE EDAD</b>				
65-69 años (ref.) <sup>c</sup>	1,00		1,00	
70-74 años	1,45 (1,19-1,77)	<0,05	1,64 (1,26-2,13)	<0,001
75-79 años	2,24 (1,80-2,77)	<0,001	3,08 (2,37-4,01)	<0,001
80-85 años	3,19 (2,26-3,69)	<0,001	4,82 (3,67-6,31)	<0,001
≥85 años	3,86 (2,53-4,02)	<0,001	6,53 (4,81-8,86)	<0,001
<b>PERCEPCIÓN SALUD</b>				
Muy buena (ref.)				
Buena	0,81 (0,64-1,03)	ns	0,93 (0,71-1,24)	ns
Regular	1,19 (0,92-1,54)	ns	0,97 (0,73-1,30)	ns
Mala	1,34 (0,96-1,86)	ns	1,31 (0,93-1,84)	ns
Muy mala	1,41 (0,76-2,59)	ns	0,91 (0,58-1,42)	ns
<b>AÑOS DE ESTUDIO</b>	1,00 (0,99-1,02)	ns	0,99 (0,98-1,01)	ns
<b>POLIFARMACIA<sup>b</sup></b>	1,36 (1,15-1,61)	<0,001	1,20(0,99-1,46))	<0,001
<b>IMC</b>				
Normopeso (ref.)	1,00		1,00	
Sobrepeso	0,82 (0,62-0,88)	<0,01	0,80 (0,67-0,97)	<0,01
Obesidad	0,91 (0,74-1,12)	ns	0,70 (0,57-0,86)	<0,001
<b>TABAQUISMO<sup>b</sup></b>	1,34 (1,13-1,60)	<0,05	1,32 (0,85-2,05)	ns
<b>HTA<sup>b</sup></b>	1,20 (1,03-1,40)	<0,01	1,11 (0,70-1,78)	<0,01
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA<sup>b</sup></b>	0,76 (0,63-0,90)	<0,01	0,81 (0,68-0,97)	<0,01
<b>CARDIOPATÍA<sup>b</sup></b>	1,36 (1,11-1,65)	<0,01	1,48 (1,13-1,94)	<0,01
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	1,48 (1,26-1,74)	<0,001	1,29 (1,03-1,63)	<0,05
<b>FRACTURA DE CADERA</b>	1,24 (0,78-1,95)	<0,05	1,28 (0,95-1,72)	ns
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL<sup>b</sup></b>	1,43 (1,11-1,83)	<0,01	1,76 (1,41-2,20)	<0,001
<b>DEMENCIA<sup>b</sup></b>	1,80 (1,22-2,65)	<0,01	1,75 (1,26-2,42)	<0,01
<b>HORAS DE SUEÑO<sup>b</sup></b>				
≤6horas (referencia)	1,00			
7-8horas	1,06 (0,86-1,32)	ns	1,20 (0,96-1,49)	ns
≥9horas	1,49 (1,21-1,83)	=0,001	1,42 (1,15-1,75)	=0,001
<b>T. DE SEDENTARISMO<sup>c</sup></b>	1,03 (1,01-1,06)	<0,001	1,01 (1,00-1,03)	ns

<sup>a</sup>Valor de p calculado mediante Regresión de Cox. <sup>b</sup>La categoría de referencia en variables dicotómicas es la ausencia/nulidad de la variable. <sup>c</sup>Categoría de referencia en variables policotómicas. ns: no significativo

**TABLA 33. Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos estratificado por sexo y grupos de edad**

GRUPO DE EDAD	HOMBRES		MUJERES	
	HR (IC95%)	VALOR p <sup>a</sup>	HR (IC 95%)	VALOR p <sup>a</sup>
<b>65-69 AÑOS</b>				
<b>DIABETES PREVALENTE<sup>b</sup></b>	1,56 (1,09-2,22)	<0,05	2,89 (1,79-4,65)	<0,001
<b>PERCEPCIÓN SALUD</b>				
Muy buena (ref)				
Buena	0,68 (0,40-1,14)	ns	0,91 (0,41-2,01)	ns
Regular	1,07 (0,61-1,88)	ns	1,09 (0,47-2,48)	ns
Mala	1,32 (0,63-2,78)	ns	1,02 (0,38-2,73)	ns
Muy mala	1,77 (0,49-6,3)	ns	1,72 (0,48-6,16)	ns
<b>AÑOS DE ESTUDIO</b>	0,98 (0,96-1,01)	ns	0,98 (0,93-1,02)	ns
<b>POLIFARMACIA<sup>b</sup></b>	1,50 (1,07-2,10)	<0,05	0,84 (0,52-1,34)	ns
<b>IMC</b>				
Normopeso (ref.)	1,00		1,00	
Sobrepeso	0,79 (0,55-1,11)	ns	0,80 (0,47-1,35)	ns
Obesidad	0,88 (0,58-1,34)	ns	0,74 (0,43-1,28)	ns
<b>TABAQUISMO<sup>b</sup></b>	1,52 (1,11-2,09)	<0,01	1,27 (0,54-2,96)	ns
<b>HTA<sup>b</sup></b>	1,23 (0,88-1,71)	ns	1,27 (0,82-1,97)	ns
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA<sup>b</sup></b>	0,81 (0,58-1,14)	ns	0,63 (0,41-0,99)	ns
<b>CARDIOPATÍA<sup>b</sup></b>	1,29 (0,86-1,96)	ns	2,01 (0,93-4,37)	ns
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	1,35 (0,94-1,94)	ns	1,98 (1,07-3,67)	<0,05
<b>FRACTURA DE CADERA<sup>b</sup></b>	2,14 (0,59-7,76)	ns	2,30 (0,78-6,76)	ns
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL<sup>b</sup></b>	0,66 (0,26-1,64)	ns	4,40 (1,93-10,01)	<0,001
<b>DEMENCIA<sup>b</sup></b>	18,48 (3,88-87,95)	<0,001	0,60 (0,11-3,30)	ns
<b>HORAS DE SUEÑO<sup>b</sup></b>				
≤6horas (referencia)	1,00		1,00	
7-8horas	1,13 (0,72-1,78)	ns	1,20 (0,67-2,14)	ns
≥9horas	1,55 (0,99-2,41)	ns	1,44 (0,78-2,67)	ns
<b>T. DE SEDENTARISMO<sup>c</sup></b>	1,05 (1,00-1,10)	<0,05	1,06 (1,03-1,16)	<0,05
<b>70-74 AÑOS</b>				
<b>DIABETES PREVALENTE<sup>b</sup></b>	1,82 (1,28-2,59)	<0,01	1,52 (1,02-2,27)	<0,05
<b>PERCEPCIÓN SALUD</b>				
Muy buena (ref)				
Buena	0,76 (0,47-1,23)	ns	0,61 (0,33-1,15)	ns
Regular	1,30 (0,78-2,19)	ns	0,57 (0,30-1,08)	ns
Mala	1,02 (0,52-2,00)	ns	1,22 (0,59-2,51)	ns
Muy mala	0,64 (0,17-2,32)	ns	0,39 (0,12-1,28)	ns
<b>AÑOS DE ESTUDIO</b>	1,01 (0,99-1,04)	ns	0,98 (0,94-1,03)	ns
<b>POLIFARMACIA<sup>b</sup></b>	1,24 (0,87-1,76)	ns	1,18 (0,78-1,78)	ns
<b>IMC</b>				
Normopeso (ref.)	1,00		1,00	
Sobrepeso	0,73 (0,52-1,01)	ns	0,57 (0,37-0,86)	<0,01
Obesidad	0,80 (0,54-1,18)	ns	0,47 (0,30-0,73)	<0,01
<b>TABAQUISMO<sup>b</sup></b>	1,11 (0,77-1,60)	ns	0,62 (0,18-2,07)	ns
<b>HTA<sup>b</sup></b>	1,23 (0,91-1,68)	ns	1,75 (1,18-2,58)	<0,01
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA<sup>b</sup></b>	0,72 (0,52-1,00)	ns	0,60 (0,41-0,88)	<0,01
<b>CARDIOPATÍA<sup>b</sup></b>	1,76 (1,19-2,60)	<0,01	1,02 (0,58-1,78)	ns
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	2,22 (1,62-3,05)	<0,001	1,54 (0,90-2,62)	ns
<b>FRACTURA DE CADERA<sup>b</sup></b>	1,49 (0,69-3,20)	ns	1,05 (0,37-2,97)	ns
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL<sup>b</sup></b>	1,35 (0,70-2,60)	ns	3,00 (1,71-5,27)	<0,001
<b>DEMENCIA<sup>b</sup></b>	3,39 (1,08-10,60)	<0,05	1,34 (0,43-4,19)	ns
<b>HORAS DE SUEÑO<sup>b</sup></b>				
≤6horas (referencia)	1,00		1,00	
7-8horas	1,11 (0,73-1,70)	ns	1,34 (0,83-2,16)	ns
≥9horas	1,25 (0,83-1,88)	ns	1,67 (1,02-2,72)	ns
<b>T. DE SEDENTARISMO<sup>c</sup></b>	1,02 (0,98-1,07)	ns	1,06 (1,01-1,12)	<0,05

**TABLA 33. Continuación. Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos estratificado por sexo y grupos de edad**

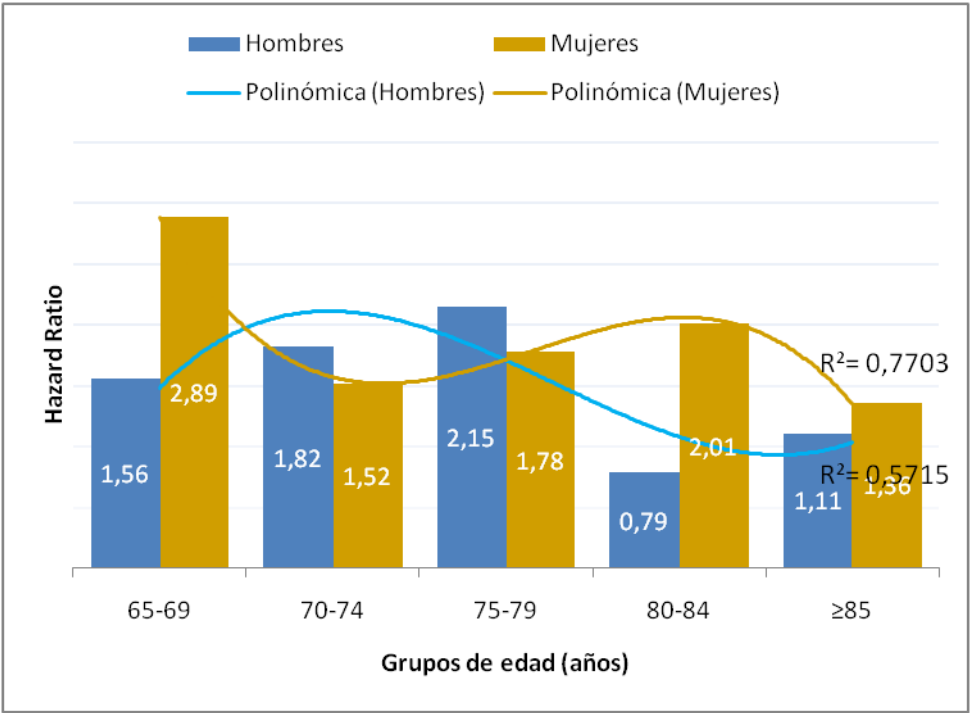
GRUPO DE EDAD	HOMBRES		MUJERES	
	HR (IC95%)	VALOR P <sup>a</sup>	HR (IC 95%)	VALOR P <sup>a</sup>
<b>75-79 AÑOS</b>				
<b>DIABETES PREVALENTE<sup>b</sup></b>	2,15 (1,33-3,47)	<0,01	1,78 (1,20-2,64)	<0,01
<b>PERCEPCIÓN DE SALUD</b>				
Muy buena (ref.)				
Buena	0,91 (0,52-1,60)	ns	0,93 (0,52-1,65)	ns
Regular	1,04 (0,56-1,94)	ns	1,15 (0,64-2,07)	ns
Mala	3,48 (1,60-7,57)	ns	0,74 (0,33-1,63)	ns
Muy mala	1,55 (0,47-5,12)	ns	0,95 (0,40-2,22)	ns
<b>AÑOS DE ESTUDIO</b>	1,03 (0,99-1,06)	ns	0,97 (0,93-1,02)	ns
<b>POLIFARMACIA<sup>b</sup></b>	1,47 (0,97-2,22)	ns	1,21 (0,80-1,83)	ns
<b>IMC</b>				
Normopeso (ref.)	1,00		1,00	
Sobrepeso	0,82 (0,56-1,19)	ns	0,81 (0,55-1,19)	ns
Obesidad	0,83 (0,19-2,02)	ns	0,90 (0,57-1,40)	ns
<b>TABAQUISMO<sup>b</sup></b>	1,49 (0,99-2,23)	ns	0,51 (0,71-3,80)	ns
<b>HTA<sup>b</sup></b>	1,08 (0,74-1,58)	ns	1,36 (0,94-1,96)	ns
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA<sup>b</sup></b>	0,76 (0,50-1,16)	ns	0,80 (0,56-1,15)	ns
<b>CARDIOPATÍA<sup>b</sup></b>	1,92 (1,20-3,05)	<0,01	2,27 (1,24-4,13)	ns
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	1,25 (0,86-1,82)	ns	0,98 (0,56-1,71)	ns
<b>FRACTURA DE CADERA<sup>b</sup></b>	0,89 (0,34-2,33)	ns	1,52 (0,80-2,90)	
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL<sup>b</sup></b>	2,02 (1,14-3,59)	<0,01	1,78 (1,12-2,84)	<0,05
<b>DEMENCIA<sup>b</sup></b>	0,63 (0,19-2,02)	ns	0,95 (0,39-2,33)	ns
<b>HORAS DE SUEÑO<sup>b</sup></b>				
≤6horas (referencia)	1,00			
7-8horas	0,94 (0,58-1,53)	ns	0,84 (0,53-1,34)	ns
≥9horas	1,44 (0,90-2,30)	ns	1,28 (0,84-1,95)	ns
<b>T. DE SEDENTARISMO<sup>c</sup></b>	1,05 (1,00-1,10)	<0,05	1,00 (0,97-1,03)	ns
<b>80-84 AÑOS</b>				
<b>DIABETES PREVALENTE<sup>b</sup></b>	0,79 (0,44-1,43)	ns	2,01 (1,21-2,33)	<0,01
<b>PERCEPCIÓN DE SALUD</b>				
Muy buena (ref.)				
Buena	0,76 (0,42-1,37)	ns	1,10 (0,58-2,05)	ns
Regular	0,85 (0,42-1,70)	ns	0,82 (0,42-1,60)	ns
Mala	0,93 (0,40-2,16)	ns	1,33 (0,63-2,79)	ns
Muy mala	0,41 (0,05-3,40)	ns	0,82 (0,31-2,21)	ns
<b>AÑOS DE ESTUDIO</b>	0,99 (0,96-1,03)	ns	0,99 (0,95-1,03)	ns
<b>POLIFARMACIA<sup>b</sup></b>	1,60 (1,06-2,41)	<0,05	1,25 (0,77-2,02)	ns
<b>IMC</b>				
Normopeso (ref.)	1,00		1,00	
Sobrepeso	1,01 (0,67-1,51)	ns	0,92 (0,61-1,40)	ns
Obesidad	1,19 (0,68-2,08)	ns	0,84 (0,51-1,38)	ns
<b>TABAQUISMO<sup>b</sup></b>	2,46 (1,49-4,06)	<0,001	1,82 (0,75-4,42)	ns
<b>HTA<sup>b</sup></b>	1,59 (1,10-2,29)	<0,05	1,06 (0,75-4,42)	ns
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA<sup>b</sup></b>	0,87 (0,52-1,46)	ns	0,96 (0,65-1,42)	ns
<b>CARDIOPATÍA<sup>b</sup></b>	1,41 (0,79-2,51)	ns	2,64 (1,29-5,40)	<0,01
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	1,21 (0,79-1,85)	ns	1,67 (1,01-2,76)	<0,05
<b>FRACTURA DE CADERA<sup>b</sup></b>	2,57 (0,76-8,63)		1,48 (0,79-2,76)	ns
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL<sup>b</sup></b>	1,76 (1,03-2,98)	<0,05	1,12 (0,71-1,77)	ns
<b>DEMENCIA<sup>b</sup></b>	2,09 (1,08-4,05)	<0,05	3,41 (1,84-6,32)	<0,001
<b>HORAS DE SUEÑO<sup>b</sup></b>				
≤6horas (referencia)	1,00			
7-8horas	0,89 (0,53-1,49)	ns	1,82 (1,10-3,01)	<0,05
≥9horas	1,48 (0,90-2,44)	ns	2,45 (1,45-4,14)	<0,05
<b>T. DE SEDENTARISMO<sup>c</sup></b>	1,05 (1,00-1,10)	<0,05	1,03 (0,98-1,09)	ns

**TABLA 33. Continuación. Modelo final de riesgo de mortalidad global en diabéticos estratificado por sexo y grupos de edad**

GRUPO DE EDAD	HOMBRES		MUJERES	
	HR (IC95%)	VALOR P <sup>a</sup>	HR (IC 95%)	VALOR P <sup>a</sup>
<b>≥85 AÑOS</b>				
<b>DIABETES PREVALENTE<sup>b</sup></b>	1,11 (0,51-2,42)	ns	1,36 (0,78-2,36)	ns
<b>PERCEPCIÓN DE SALUD</b>				
Muy buena (ref)				
Buena	1,24 (0,61-2,51)	ns	1,26 (0,65-2,42)	ns
Regular	1,97 (0,83-4,72)	ns	1,40 (0,69-2,84)	ns
Mala	1,64 (0,60-4,50)	ns	0,99 (0,37-2,60)	ns
Muy mala	2,70 (0,23-3,08)	ns	0,69 (0,23-2,05)	ns
<b>AÑOS DE ESTUDIO</b>	1,02 (0,96-1,08)	ns	1,06 (1,01-1,11)	<0,05
<b>POLIFARMACIA<sup>b</sup></b>	1,77 (0,84-3,70)	ns	1,08 (0,62-1,88)	ns
<b>IMC</b>				
Normopeso (ref.)	1,00		1,00	
Sobrepeso	0,56 (0,32-0,89)	<0,05	0,73 (0,44-1,18)	ns
Obesidad	0,84 (0,32-2,16)	ns	0,60 (0,36-1,01)	ns
<b>TABAQUISMO<sup>b</sup></b>	0,78 (0,32-1,89)	ns	1,45 (0,30-7,03)	ns
<b>HTA<sup>b</sup></b>	1,10 (0,65-1,86)	ns	1,00 (0,66-1,52)	ns
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA<sup>b</sup></b>	0,44 (0,18-1,05)	ns	0,64 (0,35-1,17)	ns
<b>CARDIOPATÍA<sup>b</sup></b>	0,93 (0,47-1,85)	ns	1,33 (0,71-2,48)	ns
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	2,27 (1,26-4,11)	<0,01	0,85 (0,48-1,52)	ns
<b>FRACTURA DE CADERA<sup>b</sup></b>	2,21 (0,20-24,0)	ns	0,93 (0,50-1,70)	ns
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL<sup>b</sup></b>	1,52 (0,80-2,89)	ns	1,88 (1,16-3,06)	<0,01
<b>DEMENCIA<sup>b</sup></b>	1,47 (0,64-3,39)	ns	1,80 (1,02-3,17)	<0,05
<b>HORAS DE SUEÑO<sup>b</sup></b>				
≤6horas (referencia)	1,00			
7-8horas	2,08 (0,80-5,40)	ns	1,19 (0,64-2,22)	ns
≥9horas	3,66 (1,41-9,49)	<0,01	1,24 (0,69-2,22)	ns
<b>T. DE SEDENTARISMO<sup>c</sup></b>	1,06 (0,98-1,14)	ns	1,00 (0,93-1,07)	ns

<sup>a</sup>Valor de p calculado mediante Regresión de Cox. <sup>b</sup>La categoría de referencia en variables dicotómicas es la ausencia/nulidad de la variable. <sup>c</sup>Categoría de referencia en variables policotómicas. ns: no significativo

**FIGURA 27.** Mortalidad ajustada en población diabética estratificada por sexo y grupos de edad



*Polinómica: Línea de tendencia polinómica con 3 nodos.  $R^2$ : Valor R cuadrado de la línea de tendencia.  
Hazard Ratio con significación estadística*





## **VI. DISCUSIÓN**





## 1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo cumple los objetivos marcados de evaluación de la asociación de diabetes y mortalidad general. De este modo se verifica la hipótesis de trabajo con respecto a uno de los objetivos principales que se ha planteado, y por tanto se cumple la asociación entre la diabetes y mortalidad.

Para obtener una mayor calidad y una mayor fiabilidad sobre las mediciones y así de este modo descartar factores que pudieran estar asociados a los individuos, los instrumentos utilizados o los observadores, se realizaron otros dos cortes en dos periodos, a los cinco y diez años de seguimiento. De esta manera el estudio consigue una mayor fortaleza.

Se ha desarrollado un estudio analítico prospectivo tipo cohortes, con el objetivo de evaluar la supervivencia a 5, 10 y 13 años de seguimiento y estimar el riesgo de muerte por todas las causas entre la población diabética y no diabética de la cohorte NEDICES. Aunque existen diversos trabajos ya publicados, incluso algunos nacionales, sobre el exceso de riesgo de muerte de la población diabética, nuestro estudio se enfoca en la población mayor de 65 años y construye modelos de regresión de Cox estratificados por sexo y grupos de edad, que estudios previos no han contemplado.

Otro factor diferenciador, respecto a estudios relacionados y publicados previamente, es la inclusión de un gran número de variables en los modelos multivariantes, para controlar potenciales factores de confusión. Las variables incluidas en los modelos multivariantes son: sociodemográficas (edad, sexo, centro, nivel educativo, y autopercepción del estado de salud), FRCV (HTA, DM, hipercolesterolemia, IMC, cardiopatía, ictus, consumo de alcohol, tabaquismo), morbilidad asociada (EPOC, anemia, polifarmacia, índice de

Charlson, artrosis, osteoporosis, tumores, fractura de cadera, problemas visuales, problemas nerviosos, problemas circulatorios, enfermedad prostática, varices, sordera, cataratas y deterioro cognitivo), situación funcional, horas diarias de sueño y actividad física. En el análisis multivariante, se siguió un patrón aditivo de variables, con el fin de conseguir el modelo de mayor verosimilitud. Se construyó un primer modelo básico general ajustado por sexo, grupos de edad, autopercepción de la salud y años de estudio, sobre el cual se fueron añadiendo diferentes variables hasta llegar al modelo final en el cual solo se integraban las variables que adquirirían significación estadística entre diabetes y mortalidad.

## **2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

El diseño de estudio, poblacional, longitudinal, con un tamaño en cada área seleccionada superior a los 1500 participantes, permitió detectar en un gran número de participantes la presencia o no de DM.

Previo a la realización de este estudio, para garantizar su viabilidad, se desarrolló un estudio piloto sobre una muestra al azar, con la finalidad de comprobar el nivel de factibilidad de las exploraciones, los test diagnósticos y la participación de los individuos. Los datos que arrojaba este estudio piloto fueron lo suficientemente fuertes para justificar esta metodología (*Bermejo et al., 2001*).

La existencia de registros informáticos en las áreas geográficas estudiadas, así como las buenas relaciones interpersonales, la excelente colaboración por parte del personal de Atención Primaria y el esfuerzo conjunto de todo el equipo, permitió conseguir una elevada tasa de respuesta (89,2%).

La forma de recoger la información sobre la diabetes fue de forma autorreferida, siendo conscientes de que este método de recogida de información puede subestimar la prevalencia por un sesgo de clasificación. Diversos autores han concluido que este método diagnóstico de diabetes de forma autorreferida es fiable en comparación con los métodos diagnósticos bioquímicos (*Heliövaara et al., 1993; García del Campo, 1995; Kriegsman et al., 1996; Van der Velden et al., 1998*). Así de este modo, la mayoría de Encuestas de Salud y Cuestionarios de Salud que desarrollan estudios epidemiológicos, se apoyan en diagnósticos referidos. Al igual que en nuestro estudio, numerosos estudios poblacionales sobre diabetes han recogido el diagnóstico de forma autorreferida (*Comino et al., 2012; Navin et al., 2015, Pastorino et al., 2015; Sheikh et al., 2016*).

La heterogeneidad cultural de la muestra y los niveles de educación son superiores a los hallados en otros estudios españoles sobre ancianos (*Damián et al., 1999*).

### **3. POBLACIÓN**

De una población de 6395 sujetos potencialmente elegibles, el 89% (N=5278) cumplieron los criterios de inclusión para participar en el estudio. De los estudios originales relacionados (exceptuando revisiones sistemáticas y meta-análisis), solo algunos presentan tamaños muestrales superiores (*Vilbergsson et al., 1998; Hu et al., 2001; Almdal et al., 2004; Huang et al., 2014*), siendo el de *Hu et al.*, en 2001, el de *Huang et al.*, en 2014 los estudios que incluyeron exclusivamente población anciana (mayores de 60 años). Por tanto, el tamaño muestral, así como la elevada participación en este estudio, han permitido un análisis preciso sobre las características de los pacientes

ancianos con presencia o no de DM, obteniendo del mismo modo una serie de resultados sobre diversos aspectos de la salud, variables sociodemográficas, estilos de vida, y FRCV en ancianos de una manera amplia y de un importante valor poblacional indicativo, siendo conscientes de que no es representativo de toda la sociedad española.

A nivel nacional, los estudios españoles más recientes y cercanos incluyen a un número inferior de participantes respecto a la cohorte NEDICES. Así el número de sujetos que forman la cohorte en el estudio de *Sánchez Martínez et al., 2014*, es menor al de la cohorte NEDICES, 1283 sujetos; la muestra representativa de sujetos  $\geq 60$  años del estudio de *Regidor et al., 2012*, está formada por 4008 sujetos, y la muestra del estudio de *Rosado Martín et al., 2012*, estaba formada por 1344 sujetos en la cual se incluían pacientes de  $>60$  años, siendo también inferior el número de participantes encontrado en el estudio PREDIMERC, 2268 participantes, en los que se incluía a pacientes  $>60$  años (*Gil et al., 2010*).

La edad media de la población general de la cohorte NEDICES fue de 74,31 años (DE 6,96 años), siendo la edad media de la población diabética discretamente inferior: 73,98 años (DE 6,76 años). Esta diferencia puede ser explicada por la mayor mortalidad observada entre el grupo de la población diabética. En la distribución por género hubo mayor proporción de mujeres, tanto en el grupo de diabéticos (63,3% vs 36,7%  $p < 0,001$ )) como en el grupo de no diabéticos (56,4% vs 43,6%,  $p < 0,001$ ).

El tamaño del grupo de pacientes DM fue de 840 individuos, un número mayor al observado en los tres estudios más cercanos realizados en nuestro país (142 en el estudio de *Sánchez Martínez et al., en 2014*, y 139 en el estudio de

*Rosado-Martín et al., en 2012*), siendo más aproximado el número de participantes diabéticos en el estudio de *Regidor et al., 2012* al de nuestro estudio (667).

La cohorte NEDICES no representa en su totalidad a la población anciana, puesto que el método de elección no hace posible esta inferencia; representa a las poblaciones de las que se ha obtenido la muestra desde un punto de vista estadístico. Sin embargo, por áreas o como conjunto, y desde un punto de vista epidemiológico, puede representar a muchas poblaciones ancianas españolas.

#### **4. INSTRUMENTOS**

El estudio basal se lleva a cabo mediante un protocolo formado por un cuestionario que debía ser cumplimentado por todos los participantes del estudio o allegados, constanding de una encuesta estandarizada. Dicho protocolo incluía unos 500 ítems que evaluaban diversos aspectos, como datos sociodemográficos (estado civil, nivel de educación, profesión, etc.), capacidad funcional, estado general de salud, FRCV, salud autopercebida, estilos de vida, además de un protocolo de cribado de distintas enfermedades neurológicas (demencia, ictus, temblor, enfermedad de Parkinson, etc.).

La categorización de las diversas enfermedades crónicas y FRCV se obtuvo por referencia del participante y/o los allegados, según las preguntas que se encontraban estandarizadas, en concordancia con el manual de procedimientos del estudio WHO-ADD (*Who Program for Reserch of Aging, 1990*). La veracidad de la información referida se comprobó mediante la aportación de los informes médicos que tuvieran los participantes (tanto los del médico de familia, como de especialistas o informes hospitalarios), y

comunicando a los pacientes que acudieran siempre a la entrevista acompañados por un allegado o familiar.

Las enfermedades incluidas en la lista eran mencionadas verbalmente por los entrevistadores (anemia, artrosis, osteoporosis, HTA, cardiopatía, EPOC, hipercolesterolemia, tumores, ictus, fractura de cadera, problemas visuales, problemas nerviosos, depresión, problemas circulatorios, próstata, varices, sordera, catarata). Estas enfermedades coincidían con las enumeradas en el estudio EPESE norteamericano (*Cornoni-Huntley et al., 1986*). El protocolo aceptaba tres posibilidades de respuesta: afirmativa (sí padece), negativa (no padece) y no sabe.

También se evaluó si la presencia de alguno de estos procesos influía en la capacidad funcional en la vida diaria. Una pregunta añadida indicaba al participante que especificara qué trastorno crónico le limitaba para realizar sus actividades diarias.

Los FRCV y enfermedades cardiovasculares fueron adaptadas del Proyecto MONICA (*World Health Organization, 1990*).

En cuanto a los registros del consumo de tabaco y la ingesta de alcohol, constaban de preguntas que categorizaron la cantidad y duración del consumo. Del mismo modo, estas preguntas fueron adaptadas del Manual de Procedimientos del estudio WHO- ADD (*WHO-ADD- Program for Research on Aging, 1990*) al español.

La salud autopercebida es un indicador muy fiable de evolución, habiéndose medido en múltiples estudios (*McDowell y Newell, 1987; Baron- Epel y Kaplan, 2001*). En España se ha utilizado la Encuesta Nacional de Salud (ENS) (*Encuesta Nacional de Salud, 2006; Encuesta Nacional de Salud 2011-2012*) y

otros estudios en ancianos (*Damián et al., 1999*). Dentro del protocolo NEDICES en cuanto a la autopercepción de la salud se establecieron cinco niveles de respuestas que consistían en: “muy buena”, “buena”, “regular”, “mala” y “muy mala”, obteniendo datos más exactos con otras dos preguntas que ayudaban a precisar la autopercepción de la salud. Una pregunta comparaba los resultados del estado subjetivo de salud con los sujetos de su misma edad y sexo, y la otra comparaba el estado de salud que presentaba el sujeto en ese momento con la salud que presentaba hacía un año. Estas matizaciones sobre la salud percibida han ayudado a precisar diversos pronósticos vitales (*Baron-Epel et al., 2004*).

Los instrumentos para el cribado de enfermedades neurológicas fueron las versiones en español del MMSE de Folstein (versión modificada y extendida de 37 preguntas diseñadas por un estudio de la OMS), (*Folstein et al., 1975; Baldereschi et al., 1994*) y en cuanto a la incapacidad funcional la adaptación española FAQ de Pfeffer (*Pfeffer et al., 1982; Baldereschi et al., 1994*), las dos procedentes del proyecto WHO-ADD (Demencias Asociadas al envejecimiento de la OMS) (*Amaducci et al., 1991*).

Para valorar la demencia, se utilizaron los test de cribado cuya sensibilidad fue evaluada por un estudio piloto realizado en el Hospital Universitario “Doce de Octubre” de Madrid (*Baldereschi et al., 1994, Quiroga et al., 2004*). Dicho instrumento de cribado para la demencia ha sido validado en otros estudios en España (*Villanueva-Iza et al., 2003; Olazarán et al., 2005*) y en otras poblaciones de habla hispana (*Quiroga et al., 2004*).

El MMSE que se ha empleado en esta investigación es una adaptación de Folstein (*Folstein et al., 1975*) modificada y ampliada para hablantes de lengua



hispana, adaptando también algunas de sus preguntas para personas analfabetas (*Bermejo et al., 2007*).

El FAQ (Functional Activities Questionnaire) de Pfeffer (*Pfeffer et al., 1981 y 1982*) se utilizó en el estudio NEDICES. Es un cuestionario adaptado al español y con modificaciones respecto al original, en el cual se evalúan 11 actividades instrumentales de la vida diaria con una escala de valoración que comprende desde la independencia total (puntuación 0) hasta la dependencia completa (puntuación 3). Cuanto mayor es la incapacidad, mayor es la puntuación. Este cuestionario fue diseñado para detectar fundamentalmente la incapacidad funcional asociada a la alteración cognitiva y la demencia.

Esta escala tiene validez concomitante con la escala de valoración cognitiva del MMSE (*Batzán et al., 2001*). La versión que se ha utilizado en castellano fue validada en población española en un estudio llevado a cabo por un grupo de la OMS (*Baldereschi et al., 1994*). También existen sendas validaciones en otros países y en España (*Villanueva-Iza et al., 2003; Olazarán et al., 2005*) y en Chile (*Quiroga et al., 2004*).

En el estudio NEDICES se consideraron 4 categorías con el FAQ de Pfeffer: sujetos completamente independientes, con incapacidad leve, con incapacidad moderada y con incapacidad grave. Dicha categorización en los cuatro grupos se basa en los estudios procedentes de la ENS (*CECS, 2001*), en las recomendaciones de Pfeffer (*Pfeffer et al., 1982*) y de la Sociedad Americana de Geriatría (*Bermejo et al., 2007*).

En cuanto a los FRCV y las enfermedades cardiovasculares estudiadas fueron evaluadas mediante varias preguntas específicas que fueron adaptadas del Proyecto MONICA (*World Health Organization, 1990*). El cuestionario que se

utilizó para recoger información sobre la DM proviene del estudio EPICARDIAN, donde se realizó un estudio epidemiológico de cohortes sobre FRCV en ancianos en España y en el cual participaron las tres áreas seleccionadas del estudio NEDICES y la población de Begonte en Lugo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Prevalencia de la diabetes mellitus

La prevalencia general de diabetes mellitus observada en la población estudiada fue del 16,8%, cifra muy similar a la encontrada por *Sánchez Martínez et al.*, (16,1%) en 2014, tras 18 años de seguimiento a una cohorte mayor de 65 años y a la del estudio llevado a cabo por *Regidor et al.*, 2012 (16,6%) con una población mayor de 60 años y un periodo de seguimiento de 8 años. Es superior a la encontrada por *Rosado-Martín et al.*, (6,6%) en su estudio publicado en 2012, aunque en este estudio el rango de edad se iniciaba con sujetos más jóvenes (30-70 años), siendo la prevalencia del 20,9% en hombres en el grupo de edad de 60-70 años y del 12,7% en mujeres para el mismo grupo de edad. El estudio PREDIMERC fue desarrollado en la Comunidad de Madrid en el año 2007, para estudiar la prevalencia de DM y FRCV en una población comprendida entre los 30 y 74 años, encontrando una prevalencia global del 8,1% y elevándose al 23,1% en el grupo de edad de 70-74 años (*Gil et al.*, 2010). Estos cuatro estudios relacionados son desarrollados en España, y por las características de los sujetos de estudio (localización geográfica y estilos de vida) y el año de realización, hace que dichas poblaciones sean comparables a la nuestra, sobre todo los estudios de *Regidor et al.*, 2012 y de *Sánchez Martínez et al.*, 2014, en los que la población de estudio son sujetos con edad igual o mayor a 60 años.

Así mismo, otros estudios internacionales han encontrado cifras de prevalencia concordantes a la nuestra. Entre esos estudios poblacionales, se encuentra un estudio canadiense (*Lipscombe et al., 2007*) que tras 10 años de seguimiento encontró una prevalencia de DM del 17,1% en mayores de 50 años, o un estudio estadounidense (*Cowie et al., 2010*) que tras 18 años de seguimiento encontró una prevalencia de DM del 17,7% en mayores de 65 años, algo superiores a la observada en nuestro estudio. Esto puede ser debido a una mayor probabilidad de contar con factores predisponentes para el desarrollo de DM tipo 2 en esas poblaciones, como ausencia de dieta mediterránea, obesidad en aumento en la población estadounidense, etc.

El estudio DECODE hizo seguimiento a 13 cohortes de 9 países europeos (3 de ellas españolas), siendo el número de participantes muy elevado (7680 hombres y 9251 mujeres con edades comprendidas entre los 30-89 años). Se encontraron prevalencias de hasta un 20% de DM en población entre los 60-79 años de edad (*The Decode study group, 2003*). De forma similar en el estudio PREVADIAB de Portugal, la prevalencia de DM entre los 60 y 79 años fue del 26,3%, superior al de nuestro estudio (*Gardete-Correia et al., 2010*). Más recientemente, también a nivel europeo, *Boehme et al., 2015*, han publicado un estudio en el que la prevalencia de DM tipo 2 en el grupo de edad de 60-64 años es del 18,9%, elevándose a más del 25% para los > 75 años.

Respecto a la prevalencia por género, tanto en el estudio de Leganés (*Sánchez Martínez et al., 2014*), como en el estudio DIAGERCA, realizado sobre ancianos institucionalizados (*Durán Alonso et al., 2012*), ambos de población española mayor de 65 años, se halla una mayor prevalencia de diabetes entre las mujeres comparadas con los hombres, como ha ocurrido en nuestro estudio

(18,5% vs 14,5%;  $p < 0,001$ ). La misma tendencia encuentra el estudio DECODE, con población europea, con una mayor prevalencia de DM entre las mujeres. No obstante, diversos estudios poblacionales (*Gil et al., 2010, Soriguer et al., 2012, Rosado Martín et al., 2012 y Gardete-Correia et al., 2010*) han encontrado una tendencia opuesta, con una mayor prevalencia de DM entre la población masculina. Por todo ello sería conveniente examinar detenidamente las diferencias entre las poblaciones de todos los estudios nombrados, con el fin de detectar si el sexo influye en este parámetro, o bien realizar un meta-análisis que defina más concretamente si la tendencia de presentar DM en la edad anciana es mayor en mujeres, o por el contrario, son más proclives los individuos de sexo masculino, descartando factores de confusión que pueden no haber sido tenidos en cuenta.

Al evaluar el comportamiento de la prevalencia de la DM entre los grupos de edad, observamos en nuestra población que la prevalencia iba disminuyendo de forma progresiva a medida que la edad avanzaba, tendencia opuesta a la descrita por otros estudios relacionados (*Soriguer et al., 2012*). Encontramos en nuestro estudio una prevalencia del 17,1% en el grupo de 65-69 años, del 17,0% en el grupo de 70-74 años, del 17,0% en el grupo de 75-79 años, del 16,5% en el grupo de 80-84 años, y del 15,6% en el grupo de >85 años. De forma similar al estudio de *Soriguer et al.*, el estudio de Leganés (*Sánchez Martínez et al., 2014*) observó una correlación positiva entre la prevalencia de DM y la edad, con una prevalencia general de DM del 15,5% entre la población de 65-74 años y de 16,7% entre la población mayor de 75 años. Esta discordancia, al igual que lo sucedido con la distribución por sexo, precisa de nuevos estudios que arrojen luz sobre este determinado punto.

Distribuidos por sexo y grupos de edad, las tendencias de la prevalencia de DM encontradas en nuestro estudio fueron una disminución en el caso de los hombres hasta el grupo de edad de 80-84 años, sucediendo lo contrario en el caso de las mujeres, en las que la prevalencia de diabetes aumentó hasta el grupo de edad de 75-79 años y disminuyó en los posteriores grupos de mayor edad. En los hombres la mayor prevalencia se situó en el grupo de edad comprendido entre los 65-69 años (17,5%) y en las mujeres en el grupo de edad comprendido entre los 75-79 años (20,8%). El estudio DECODE, sin embargo, aunque detecta un aumento progresivo en la prevalencia de DM por sexos, no ha objetivado la disminución de la prevalencia en edades avanzadas que nuestro estudio muestra. En sus resultados se puede comprobar que la prevalencia de DM del 8,5% entre los hombres y del 9,3% entre las mujeres de 60-69 años aumenta al 12,9% entre los hombres y al 15,4% entre las mujeres de 70-79 años y se sitúa en el 12,4% entre los hombres y en el 22,4% entre las mujeres de 80-89 años, es decir observaron un aumento de la prevalencia en hombres y en mujeres según aumentaba la edad. Otros estudios nacionales como el PREDIMERC han observado prevalencias de DM superiores a las de nuestro estudio en grupos de edad similares, en el caso de los hombres 26,8% en el grupo de edad de 60-74 años y en el caso de las mujeres cifras inferiores, 15,6% en el mismo grupo de edad.

El estudio Di@bet llevado a cabo en España entre los años 2009-2010 encuentra un comportamiento por grupos de edad y sexo similar al observado en nuestro estudio, es decir, una disminución de la prevalencia de DM conocida conforme aumenta la edad en hombres (24,8% en el grupo de edad de 61-75 años y 20,7% en el grupo de edad >76 años) y un aumento de la prevalencia

de DM conforme aumenta la edad en mujeres (18,7% en el grupo de edad de 61-75 años y 23,2% en el grupo de edad de >76 años), aunque las cifras de prevalencia por grupos de edad y sexo son superiores a las de nuestro estudio. Estas diferencias pueden ser explicadas por la forma en la que se recogió la información de la DM (enfermedad autorreferida), o bien porque la población de la cohorte NEDICES no se corresponde exactamente con las muestras del resto de estudios mencionados, con sus propias características intrínsecas.

Un reciente metaanálisis muestra un aumento de la prevalencia de la DM a nivel mundial en las zonas rurales (*Zabetian et al., 2014*). En nuestro estudio el área donde se objetivó la mayor prevalencia de DM fue en Margaritas, correspondiente al municipio de Getafe, formado por la clase trabajadora, seguido por la zona rural de Arévalo, hallando la menor prevalencia de DM en Lista, área formada por personas de clase media y media-alta.

## **5.2 Mortalidad asociada con diabetes**

### **5.2.1 Supervivencia en las personas con diabetes**

Todos los estudios publicados coinciden en describir la pérdida de años de vida atribuibles a la DM (*Barnett et al., 2006; Regidor et al., 2012; Nwaneri et al., 2013, Sánchez Martínez et al., 2014*). En nuestro estudio, entre la población diabética, comparada con la no diabética, se observó una pérdida significativa de 0,25 años de vida a los 5 años de seguimiento, 0,75 años de vida a los 10 años de seguimiento y de 1,11 años de vida a los 13 años de seguimiento; cifras menores a las observadas en otros estudios locales (*Sánchez Martínez et al., 2014, y Rosado-Martín et al., 2012*).

Al analizar esta tendencia estratificada por sexo, el comportamiento es similar independientemente del género: la pérdida de años de vida es de 0,25 y 0,28 años a los 5 años de seguimiento en hombres y mujeres, respectivamente; 0,80 y 0,81 años a los 10 años de seguimiento en hombres y mujeres, respectivamente; y 1,19 y 1,22 años a los 13 años de seguimiento en hombres y mujeres, respectivamente. Es importante resaltar que aunque la supervivencia de las mujeres diabéticas es mayor a la de los hombres diabéticos, el impacto en pérdida de años de vida es mayor entre las mujeres que en los hombres, al comparar población diabética con población no diabética.

En nuestro estudio observamos que el tiempo de evolución de la DM no afecta al tiempo de supervivencia, hecho que sí han observado otros estudios (*Spijkerman et al., 2002; Sánchez Martínez et al., 2014, Huang et al., 2014*). Hemos detectado en los diabéticos que la supervivencia de los pacientes con una evolución de más de 10 años es menor que la observada en pacientes con una enfermedad de menos de 10 años de duración, y esta tendencia se mantuvo en el seguimiento a 5, 10 y 13 años, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Quizá en un tiempo de seguimiento mayor al que se ha llevado a cabo en nuestro estudio, se hubieran detectado esas diferencias.

La pérdida de años de vida por el tiempo de evolución de la enfermedad resultó mayor conforme aumentó el tiempo de seguimiento: 0,15 años de vida perdidos a los 5 años de seguimiento, 0,27 años de vida perdidos a los 10 años de seguimiento y 0,33 años de vida perdidos a los 13 años de seguimiento.

### **5.2.2 Mortalidad asociada a DM en la cohorte NEDICES y resultados en el contexto de la literatura**

La literatura acerca de la influencia de la DM tipo 2 sobre la mortalidad es muy heterogénea, y en ocasiones con resultados contradictorios (*Fagot-Campagna et al., 2005; Barnett et al., 2006, Nwaneri et al., 2013*), siendo escasos los estudios nacionales que se han realizado hasta ahora sobre este aspecto en población anciana.

En el caso de las enfermedades crónicas, como es el caso de la DM tipo 2, el seguimiento debe ser prolongado, y la supervivencia y riesgo de mortalidad de los pacientes estudiados deben ser comparados con una población lo más amplia y similar posible.

Aunque no se centran sólo en población anciana, sino que abarcan también grupos de edad más jóvenes, algunos de los estudios poblacionales internacionales más importantes con cohortes de estudio meramente amplias, como es el caso del estudio Reykjavik (*Vilbergsson et al., 1998*), el National Health and Nutrition Examination Survey (*Gu et al., 1998*), el Framingham Heart Study (*Preis et al., 2009*) y las primeras encuestas realizadas del estudio HUNT (The Nord-Trondelag Health) (*Dale et al., 2007; Dale et al., 2009*), mostraron una mortalidad cardiovascular entre dos y cuatro veces superior en las personas con diabetes. Los datos más recientes del estudio HUNT (*Moe et al., 2013*) mostraron un aumento de casi el doble de mortalidad cardiovascular en personas diabéticas, con un riesgo de mortalidad mayor en las mujeres diabéticas respecto a los hombres diabéticos. Estos datos están en concordancia con otros estudios que también demuestran una mayor mortalidad cardiovascular en mujeres diabéticas que en hombres diabéticos



(*Dale et al., 2007; Huxley et al., 2006*). Una explicación plausible de estas diferencias asocia que el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular puede ser más beneficioso en hombres, de forma que las mujeres diabéticas presentan perfiles de riesgo cardiovascular más negativos (*Huxley et al., 2006*).

De las tres revisiones sistemáticas más amplias realizadas hasta ahora que incluyen estudios de mortalidad en pacientes ancianos con DM tipo 2, una de ellas incluye sólo estudios poblacionales realizados a pacientes diabéticos mayores de 60 años (*Barnett et al., 2006*), otra incluye estudios poblacionales en base a 3 grupos de edad en ancianos (65-74 años, 75-84 años y >85 años) (*Fagot-Campagna et al., 2005*), mientras que la más reciente incluye a una población más amplia abarcando grupos de edad más jóvenes (*Nwaneri et al., 2013*). De los 35 estudios más recientes incluidos en esta última revisión sistemática sobre la asociación de mortalidad y DM tipo 2, cuyo tiempo medio de seguimiento ha sido de 10,7 años, 33 han mostrado un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes diabéticos, independientemente de la edad, siendo el resultado final del meta-análisis algo superior al encontrado en nuestro estudio [HR: 1,85 IC 95% (1,79-1,82)] (*Nwaneri et al., 2013*). En este meta-análisis, tres de los estudios demostraron una mayor mortalidad asociada a diabéticos mayores de 65 años en los dos sexos (*Croxson et al., 1994; Barnett et al., 2006; Guzder et al., 2007*).

Los criterios diagnósticos de cada estudio incluidos en las revisiones sistemáticas también son diferentes, y estas diferencias metodológicas hacen que los índices de mortalidad sean variables y en ocasiones de diferente fiabilidad. De este modo en la revisión sistemática de *Barnett et al., 2006*, los estudios tenían que cumplir una serie de requisitos, como: 1) ser observacional;

2) informar de la mortalidad global y de la mortalidad específica cuando el diagnóstico de DM tipo 2 se hacía en pacientes mayores de 60 años; 3) todas las cohortes de ancianos diabéticos se siguieron de forma prospectiva y retrospectiva. A pesar de ello, la mortalidad estimada en población diabética apunta cifras superiores que la población general en todos los trabajos mencionados.

Los resultados de la cohorte NEDICES, en concordancia con los estudios citados previamente, en un primer modelo básico general ajustado por sexo, grupos de edad, autopercepción de la salud y años de estudio, muestran un exceso de riesgo de mortalidad en diabéticos del 53% [HR 1,53; IC 95% (1,36-1,72);  $p < 0,001$ ].

Al construir el modelo final de riesgos proporcionales mediante regresión de Cox, de mayor verosimilitud, encontramos un exceso de riesgo del 50% de mortalidad por todas las causas [HR 1,50 IC 95% (1,32-1,72) asociado a la presencia de DM y ajustado por edad, sexo, años de estudio formales, polifarmacia, factores de riesgo cardiovascular (HTA, hipercolesterolemia, IMC, cardiopatía, tabaquismo), situación funcional, comorbilidad (fractura de cadera, EPOC, demencia), horas diarias de sueño y actividad física (tiempo de sedentarismo). Un muy reciente estudio italiano de base poblacional formado por una cohorte con un importante número de sujetos (>400.000 sujetos con >23.000 pacientes diabéticos de edades comprendidas entre los 20-84 años) objetivó ese exceso de riesgo de mortalidad por todas las causas del 68% [HR 1,68 (IC 95% 1,60-1,78); ligeramente superior al hallado en nuestro estudio (*Ballotari et al., 2015*).

Al estratificar el modelo por sexo, en nuestro estudio se observó que ese exceso de riesgo es mayor en mujeres diabéticas comparado con los hombres diabéticos (71% vs 37%) [HR 1,71 IC 95% (1,13-1,65)  $p < 0,001$ ; HR 1,37 IC 95% (1,13-1,65)  $p < 0,05$ ] y ajustado por las mismas covariables. Esta misma tendencia se ha observado en diversos estudios a lo largo de las últimas décadas (*Gu et al., 1998; Gregg et al., 2007, 2012; Preis et al., 2009; Barnett et al., 2010; Roche et al., 2013; Ballotari et al., 2015*).

Por otra parte al estratificar el modelo por sexo y por grupos de edad, observamos que el exceso de riesgo tiene un comportamiento diferente en cada sexo según la edad; en el caso de los hombres el mayor exceso de mortalidad se produce entre los 75-79 años de edad [HR 2,15 IC95% (1,33-3,47)  $p < 0,01$ ]; mientras que en las mujeres ese mayor exceso de mortalidad sucede entre los 65-69 años de edad [HR 2,89 IC95% (1,79-4,65)  $p < 0,001$ ]. De forma similar, en la revisión sistemática de 14 estudios observacionales poblacionales (*Barnett et al., 2006*) realizada sobre diferentes países (Alemania, Reino Unido, Estados Unidos, Japón, Italia, Australia, Países Bajos y Suecia), los cuales incluyeron a pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 60 años, los resultados del meta-análisis mostraron un exceso de mortalidad en los hombres con edades comprendidas entre los 60-70 años del 38% [HR 1,38 IC 95% (1,08-1,76)] y del 13% [HR 1,13 IC 95% (0,88-1,45)] para los hombres con edad superior a 70 años. Para las mujeres ocurrió la misma tendencia en ambos grupos de edad, siendo el aumento de mortalidad mayor que en los hombres [HR 1,40 IC 95% (1,10-1,79) y HR 1,19 IC 95% (0,93-1,52) respectivamente], siendo los riesgos de mortalidad por sexo menores respecto a nuestro estudio.

Al igual que en nuestro trabajo, en el estudio de *Tan et al., 2004*, hubo mayor mortalidad en las mujeres diabéticas con edad comprendida entre los 65 y 74 años respecto a los hombres diabéticos [HR 1,29 IC 95% (1,15-1,45) vs HR 1,06 IC 95% (0,94-1,19)], siendo también inferior al hallado en nuestros resultados.

Siguiendo la misma tendencia, nuestros resultados coinciden con los arrojados por un estudio nacional (*Regidor et al., 2012*), quienes han estudiado una cohorte muy similar a la de nuestro estudio con una población de 4408 participantes formada por ancianos mayores de 65 años durante 8 años de seguimiento. En él se encontró un exceso de mortalidad mayor en las mujeres diabéticas que en los hombres diabéticos [HR 1,70 IC 95% (1,37-2,10)] vs [HR 1,40 IC 95% (1,11-1,76)], no modificándose ese exceso de riesgo de forma cuantiosa por la presencia de FRCV [HR 1,67 (IC95%(1,34-2,08)] vs [HR 1,43 IC 95% (1,12-1,82)], pero permaneciendo de igual modo más elevado en mujeres diabéticas que en hombres diabéticos. El exceso de riesgo hallado en nuestro estudio en hombres diabéticos y mujeres diabéticas es muy similar al encontrado por *Regidor et al., 2012*. En nuestro estudio, ese exceso de riesgo tampoco se modificó demasiado por la presencia de otros FRCV, comorbilidades, horas de sueño o actividad física.

Es importante destacar que varias investigaciones muestran un declive en la mortalidad en las personas con diabetes tipo 2, siendo mayor este descenso en los hombres respecto a las mujeres (*Thomas et al., 2003; Gregg et al., 2007; Lipscombe et al., 2007; Gulliford et al., 2009; Jansson et al., 2010*). Muchos de los estudios realizados anteriormente documentaban un exceso de riesgo de mortalidad en diabéticos superior a las tendencias actuales, llegando de este

modo a duplicarse tanto en hombres como en mujeres (*Geiss et al., 2005; Mulnier et al., 2006; Franco et al., 2007*). Esta tendencia en la disminución de la mortalidad conlleva una importante consecuencia, y de este modo se produce también una disminución de las tasas de mortalidad en la población general. Siguiendo la misma línea, el estudio reciente de base poblacional realizado en Canadá y Reino Unido mostró esta tendencia descendente del exceso de riesgo de mortalidad en los diabéticos (*Lind et al., 2013*). En Estados Unidos, los resultados encontrados por *Gregg et al., 2012*, mostraban también una disminución en las tasas de mortalidad en los sujetos diabéticos desde la década de los 90, estudio que también recogió el diagnóstico de diabetes de forma autorreferida. La misma tendencia fue encontrada en un estudio danés durante el mismo periodo de tiempo (*Carstensen et al., 2008*). Esta tendencia en la disminución de la mortalidad en sujetos diabéticos puede deberse a varios hechos, como una disminución a largo plazo de la mortalidad por enfermedad cardiovascular o accidente cerebrovascular, debido a una detección más temprana de la DM, a las mejoras en las intervenciones terapéuticas y atención a la DM, así como también a una disminución a la exposición a otros factores de riesgo como el tabaquismo.

La mortalidad asociada a DM tipo 2 a edades más tempranas tiene mayor impacto que la documentada en sujetos más mayores (*Geiss et al., 2005*). Por tanto, los sujetos diabéticos diagnosticados en la vejez pueden representar un grupo particular y heterogéneo con un menor riesgo de mortalidad asociado. Así, el hecho de conocer las tendencias de mortalidad de una determinada enfermedad, en este caso de la DM, son un importante indicador a largo plazo del impacto sobre la salud pública de la DM.

Por otra parte, no todos los FRCV se asocian con un exceso de mortalidad. Este el caso de la obesidad, y a pesar de que la obesidad fue significativamente más prevalente en diabéticos, no se relacionó con un mayor riesgo de mortalidad, ya que en nuestro estudio hemos encontrado un menor riesgo de mortalidad en diabéticos asociado de forma significativa al sobrepeso y obesidad, obteniendo resultados similares en los estudios poblacionales de *Zoppini et al., 2003; Regidor et al., 2012; Perotto et al., 2013*, realizados sobre una cohorte de ancianos diabéticos. Más recientemente los estudios publicados por *Constanzo et al., 2015; Liu et al., 2015* y *Kuo et al., 2015*, han llegado a la conclusión de que el sobrepeso se asociaba con una menor mortalidad por todas las causas en diabéticos, y que por tanto el exceso de peso corporal se comporta como un factor protector asociado a la mortalidad por todas las causas en sujetos diabéticos. Siguiendo con la misma tendencia, en otros estudios realizados sobre personas mayores, se ha demostrado que la obesidad se asocia a un menor riesgo de mortalidad (*Janssen et al., 2007; Guallar-Castillón et al., 2009*). Quizá esta “paradoja de la obesidad” pueda deberse en parte a las categorías en las que se divide el IMC para clasificar los diferentes grados de obesidad, y en el grupo formado por  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$  se incluyan grupos más amplios, existiendo por tanto un sesgo de clasificación, o bien por el efecto de la “epidemiología inversa” en la población geriátrica en lo que a factores de riesgo cardiovasculares tradicionales se refiere, como la hipercolesterolemia o la obesidad (*Ahmadi et al., 2015*).

Del mismo modo, algunos estudios han demostrado que niveles altos de colesterol han estado relacionados con un menor riesgo de mortalidad (*Weverling-Rijnsburger et al., 1997; Schatz et al., 2001; Volpato et al., 2001*;

*Brescianini et al., 2003; Akerblom et al., 2008, Newson et al., 2011; Takata et al., 2014*). En nuestro estudio la hipercolesterolemia resultó ser un factor protector, no presentando un exceso de riesgo de mortalidad por todas las causas [HR 0,78 IC 95% (0,69-0,88)  $p < 0,001$ ]. Se considera entonces que los resultados obtenidos en la cohorte NEDICES son congruentes con la mayoría de la evidencia encontrada en la literatura referente a los niveles de colesterol y mortalidad global. El tipo de dieta podría ser un factor a tener en cuenta en posteriores estudios, ya que un reciente estudio español ha demostrado la relación entre determinados alimentos presentes en la dieta mediterránea y una reducción en la mortalidad (*Estruch et al., 2013*). La hipercolesterolemia medida en cifras absolutas puede enmascarar los diversos efectos que los diferentes tipos de colesterol (LDL y HDL principalmente) aporten a la mortalidad, algo que debería ser tenido en cuenta a la hora de evaluar estos resultados y hacerlo con cautela.

Es sabido también, como demuestran importantes estudios recientes, que la actividad física mejora el control glucémico en diabéticos (*Moe et al., 2015*). En numerosos trabajos se ha demostrado una disminución de la mortalidad y de varios FRCV en diabéticos gracias a un aumento de la actividad física (*Thomas et al., 2006; Sigal et al., 2007; Marwick et al., 2009; Hayes et al., 2008, Moe et al., 2013*). En este último estudio de base poblacional realizado en Noruega (The Nord Trondelag Health cohort study, "THE HUNT study") se estudió el efecto que podía tener la actividad física sobre la mortalidad en diabéticos, sobre una cohorte de 53.587 pacientes mayores de 20 años, donde la diabetes fue recogida también de forma autorreferida, y se objetivó que la actividad física no mostraba un aumento de riesgo de mortalidad en diabéticos [HR 0,89

IC 95% (0,48-1,63)]. Por el contrario, la diabetes se asoció de forma significativa a un considerable aumento de la mortalidad entre las personas inactivas o sedentarias [HR 2,76 IC95% (1,88-4,07)]. De acuerdo con estos resultados, en nuestro estudio, aunque la recogida de la información sobre la actividad física en los ancianos no fue tan exhaustiva como el estudio “HUNT”, se correlacionó de forma significativa el riesgo de mortalidad con la actividad física sedentaria [HR 1,03 IC95% (1,01-1,06)  $p < 0,001$ ], aumentando discretamente este exceso de mortalidad en hombres respecto a mujeres.

En lo que respecta a la duración de las horas de sueño, el reciente estudio llevado a cabo por la Fundación Nacional de Sueño de Estados Unidos, formado por un comité de expertos multidisciplinares, tuvo como objetivo llevar a cabo una actualización con rigor científico respecto a las recomendaciones sobre la duración del sueño en diferentes grupos de edad. Se evaluó la literatura científica referente a las recomendaciones de la duración del sueño, y se determinó que en adultos por encima de 65 años la duración del sueño debía ser entre 7 y 8 horas (*Hirshkowitz et al., 2015*). En nuestro estudio, el hecho de dormir más de 8 horas se asoció de forma significativa con un aumento de la mortalidad, no siendo así cuando las horas de sueño estaban comprendidas entre 7 y 8 [HR 1,36 IC 95% (1,18-1,52)]. Esto puede relacionarse con la actividad física, e intuirse que a mayor número de horas de sueño, mayor inactividad. O bien puede deberse a un efecto intrínseco de la cantidad total de horas de sueño. En cualquier caso, es un dato a tener en cuenta para futuras investigaciones, que podrían buscar relacionar horas de sueño y horas de actividad física, para dilucidar si existe asociación o son factores independientes.



De forma similar a nuestro estudio, el ser fumador se asocia con una mayor mortalidad en la literatura consultada (*Florkowski et al., 2001*) siendo importante conocer por tanto los antecedentes de tabaquismo para comprender mejor los factores que se encuentran asociados a alteraciones neurobiológicas y neurocognitivas en ancianos (*Durazzo et al., 2016*). Independientemente, numerosas investigaciones describen una asociación entre la diabetes y el deterioro cognitivo (*Luchsinger et al., 2012; Dash, 2013; Barbagallo et al., 2014; Huang et al., 2014; Roberts et al., 2014; Bordier et al., 2015; Formiga et al., 2015; Rodríguez Sánchez et al., 2016*). En nuestro estudio, en el modelo final de regresión de Cox, el exceso de riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaban demencia aumentó de forma significativa en un 79%, exceso de riesgo ligeramente mayor en los hombres respecto a las mujeres (80% vs 75%). Se obtuvo un aumento significativo muy importante de riesgo de mortalidad en hombres en el grupo de edad de 65-69 años respecto a las mujeres; y en el grupo de edad de 80-84 años, un exceso de riesgo de mortalidad superior en mujeres.

En un meta-análisis reciente, se demostró que la depresión es un factor de riesgo significativo para el inicio de la diabetes (*Rotella et al., 2013*) y en un meta-análisis más reciente se revisó la depresión como consecuencia de la diabetes, llegando a la conclusión de que la diabetes es un factor de riesgo significativo para la aparición de depresión (*Hasan et al., 2015*). En nuestro estudio la depresión fue significativamente más prevalente en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos.

A continuación se muestra un resumen de los estudios poblacionales que muestran datos de mortalidad y de diabetes en pacientes ancianos que han

formado parte de la revisión sistemática de *Barnet et al., 2006* (tabla 34). En los estudios más antiguos no se muestra el exceso de riesgo porque alguno de ellos sólo mostraba tasas crudas de mortalidad.

Desde un punto de vista similar, *Fagot-Campagna et al., 2005*, recogieron los estudios poblacionales de mortalidad en ancianos diabéticos clasificándolos en 3 grupos de edad: 65-74 años, 75-84 años y >84 años, en virtud de los cuales revisaron los estudios de mortalidad realizados a partir de 1998 en estos 3 grupos de edad cuando fue posible (tabla 35).

**TABLA 34.** Estudios de Mortalidad asociada a DM en diabéticos >60 años

ESTUDIO	PAÍS	SEGUIMIENTO (años)	EDAD (años)	RR (IC 95%)
Goodkin, 1975	EEUU	20	60-70	2,34
Panzram et al, 1981	Alemania	10	60-79	
Mihara et al, 1983	Japón	4	>60	0,64
Sasaki et al, 1989	Japón	9,4	>65	1,07
Duncan et al, 1992	Reino Unido	9	>60	—
Knuiman et al, 1992	Australia	6,7	60-70 ; >70	—
Croxson et al, 1994	Reino Unido	4,5	>65	3
Grauw et al, 1995	Países Bajos	6,8	65-74 ; >75	—
Muggeo et al, 1995	Italia	5	65-74 ; ≥75	
Tibblin et al, 1996	Suecia	13	67-80	1,51
De Fine Olivarius et al, 1997	Dinamarca	6	60-79 ; >80	—
Kuller et al, 2000	EEUU	6,4	>65	1,32
Roper et al, 2001	Reino Unido	6	>60	—
Tan et al, 2004	Reino Unido	4,6	65-84 ; >85	1,47;1,36

Tomada de Barnet et al., 2006 y modificada

**TABLA 35. Mortalidad en ancianos diabéticos según grupos de edad con HR**

ESTUDIO	PAÍS	AÑOS	GRUPOS EDAD; HR (IC 95%)	
Bourdel-Marchasson et al. 1998. ESTUDIO PAQUID	Francia	5	≥ 65 años: 1,5 (0,8-2,0)	
			65-75 años: 1,8 (1,2-2,8)	
			≥75 años: 1,3 (0,9-1,9)	
Koskinen et al, 1998	Finlandia	5	Hombres	Mujeres
			≥65 años: 2,1(2,0-2,2)	≥65 años: 3,2(3,1-3,3)
			65-75 años: 2,3(2,1-2,4)	65-75 años: 3,4(3,2-3,6)
			≥75 años: 2,0(1,9-2,1)	≥75 años: 3,1(3,0-3,2)
Vauzelle-Kevroedan, 1999	Francia	-	Hombres	Mujeres
			65-74 años: 1,9	65-74 años: 2,3
			≥75 años: 1,2	≥75 años: 2,2
Gu et al, 1999 (National Health and Nutrition Survey).	EEUU	8 y 9	Hombres	Mujeres
			Cohorte 1: 1,8	Cohorte 1: 2,0
			Cohorte 2: 2,4	Cohorte 2: 2,7
Berger et al, 1999	Suecia	4	60-79 años: 1,7 (1,6-1,8)	
			≥80 años: 0,9 (0,9-1,0)	
Rockwood et al, 2000. Canadian Study of Health and Aging.	Canadá	5	≥ 65 años: 1,9 (1,6-2,2)	
Morgan et al, 2000	Reino Unido	-	Todas edades: 1,2 (1,1-1,4)	
Weiderpass et al, 2001	Suecia	25	60-69 años: 3,7 (3,6-3,7)	
			70-79 años: 2,4 (2,4-2,5)	
			≥80 años: 1,6 (1,6-1,7)	
Tierney et al, 2001	EEUU	-	65-74 años: 2,8 (2,2-3,3)	
			≥75 años: 2,1 (1,6-2,5)	
Saydah et al, 2002. National Health And Nutrition Survey II.	EEUU	12-16	30-74 años: 1,9 (1,5-2,3)	
Bertoni et al, 2002	EEUU	2	≥65 años: 1,4 (1,2-1,4)	
			≥85 años: 1,2 (1,1-1,2)	
Ubink-Veltmaat et al, 2003. Estudio ZODIAC-1	Países Bajos	2	65-69 años: 1,0 (0,3-1,7)	
			70-74 años: 1,6 (1,0-2,3)	
			75-79 años: 1,2 (0,7-1,6)	
			80-84 años: 1,4 (0,9-1,9)	
			85-89: 1,4 (0,9-2,0)	
			90-94 años: 1,3 (0,5-2,0)	
			≥95 años: 1,5 (0,5-2,5)	
Marshall et al, 2004	EEUU	-	≥67 años todas razas: 1,6	
Roper et al, 2005. South Tees Diabetes mortality study.	Reino Unido	5	Hombres	Mujeres
			65-79 años: 2,0	≥75 años: 1,4
			≥80 años: 1,3	≥80 años: 1,1

Tomada de Fagot-Campagna et al., 2005 y modificada

Utilizando una medida del impacto global de la diabetes en la mortalidad de la población, como es la PAR% (proporción de riesgo atribuible), el porcentaje de muertes atribuibles a la diabetes en la cohorte NEDICES fue del 4,05%, siendo mayor en mujeres que en hombres (6,15% vs 2,72%), produciéndose un mayor impacto a edades más tempranas (10,58% en el grupo de edad de 65-59 años). A nivel mundial se estima que el 6,8% de las muertes por todas las causas son atribuibles a la diabetes (*Roglic et al., 2010*), elevándose al 8,4% según las estimaciones de la Federation Internacional de Diabetes (*IDF Diabetes Atlas Group, 2015*). El porcentaje de muertes atribuibles a la diabetes varía de unos países a otros, siendo mayor en aquellos países donde existe un número superior de población y más prevalencia de diabetes (China, India, Indonesia, Estados Unidos). Así el mayor porcentaje de muertes atribuibles a la diabetes se halla en América del Norte (15,7%) y Sudeste de Asia (14,3%), alcanzando cifras de hasta el 11% en Europa (*Roglic et al., 2010*). Estos datos se han calculado con datos de mortalidad proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las estimaciones de prevalencia de diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. Ambos estudios de forma conjunta se centran en población con una edad comprendida entre 20 y 79 años, no siendo posible hacer una comparación exacta con los resultados de nuestra investigación, aunque al igual que en nuestro estudio, concluyen que existe una mayor proporción de muertes atribuibles a la diabetes en mujeres respecto a hombres.

De este modo, son necesarios más estudios de mortalidad y prevalencia en este grupo de pacientes ancianos para poder conocer el verdadero impacto que produce la diabetes en la mortalidad.

## 6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La principal limitación de nuestro estudio es la forma en la que se catalogaron los pacientes como diabéticos (enfermedad autorreferida), ya que este hecho puede infraestimar la verdadera prevalencia de la enfermedad por una no adecuada clasificación de los pacientes diabéticos. Sin embargo, numerosos estudios como los publicados por *Kriegsman et al., (1996)* y *García del Campo et al., (1995)* describen la buena confiabilidad del auto reporte, como alternativa a la historia clínica y a los procedimientos de laboratorio para la detección de población diabética; *Kriegsman et al.*, describen una muy buena concordancia entre el auto reporte y los registros médicos para identificar a los individuos con DM (coeficiente de Kappa: 0,85). Así, la diabetes referida es un sustituto razonable y fiable para el diagnóstico de DM, con una elevada sensibilidad y especificidad (*Comino et al., 2013; Espelt et al., 2013; Navin et al., 2015*) y una buena validez (*Huerta et al., 2009; Pastorino et al., 2015*).

A pesar de que este método de recogida de información es el utilizado por la mayoría de los estudios epidemiológicos poblacionales, sin embargo, el auto reporte hace posible subestimar la verdadera magnitud del problema constituyendo una limitación, ya que en la práctica clínica habitual no es posible la evaluación médica experta de los sujetos por diversos especialistas en las diferentes áreas médicas. Un hecho que refuerza esta hipótesis es un análisis post hoc que se realizó a un subgrupo de pacientes con la determinación de una sola glucemia capilar al azar. No obstante, no se realizó una segunda muestra de glucemia, ni se cuantificó la glucemia basal ni hemoglobina glicada para confirmar el diagnóstico de diabetes, siguiendo los criterios diagnósticos reconocidos actualmente a nivel internacional. Este hecho se investiga en 97

estudios prospectivos donde se encuentra una asociación entre el aumento de mortalidad y los niveles de glucosa en ayunas. La falta de información sobre estas variables en nuestro estudio es una de sus limitaciones (*Seshasai et al., 2011*).

De forma similar, además de la propia enfermedad en estudio, varios factores de riesgo, como la HTA, cardiopatía, hipercolesterolemia, etc, fueron recogidos también de forma autorreferida, por lo que no se puede descartar un sesgo de información en la medición de estas variables, y no es posible asegurar que se hallan controlado adecuadamente todos los factores de confusión. Como resultado, la contribución de algunos factores para explicar la asociación entre diabetes y mortalidad puede haber sido subestimada. Por otra parte, no se puede descartar un sesgo de supervivencia selectiva relacionada con la diabetes, ya que los pacientes diabéticos que viven a edades más avanzadas pueden tener mejor estado de salud que los pacientes diabéticos que mueren a edades más tempranas. En consecuencia, la magnitud del exceso de riesgo de mortalidad en los diabéticos, puede haber sido subestimada en nuestro estudio.

Otra limitación a considerar es la validez externa de nuestros datos. La población incluida en nuestra cohorte es de un área predominantemente urbana del centro de España, y aunque hemos incluido una gran cantidad de variables en el modelo multivariante para controlar al máximo las variables de confusión, nuestros resultados no pueden ser extrapolados de forma rigurosa a otras poblaciones de características diferentes a la nuestra.

En nuestro estudio, el hecho de no haber investigado de forma exhaustiva en cada paciente las causas de mortalidad ha sido otra limitación, además de no incluir ciertos indicadores de gravedad de los procesos mediante índices

adecuados para esa finalidad. Sin embargo, es más importante en relación con el pronóstico en los pacientes diabéticos la supervivencia, dato que formaba parte fundamental del análisis. Si bien es sabido que la mayoría de muertes se deben a enfermedades cardiovasculares o al cáncer (*Morgan et al., 2000; Geiss et al., 2005; Barnett et al., 2010*), en la cohorte NEDICES, de forma similar a estudios previos, los análisis multivariantes sobre mortalidad global han incluido variables de control como datos sociodemográficos y enfermedades prevalentes que potencialmente modifican la mortalidad asociada a la diabetes, así como factores de riesgo importantes relacionados con estas causas.

Como aspectos a resaltar dentro de nuestro diseño, se encuentra el tiempo de seguimiento a largo plazo (13 años), el tamaño muestral, el carácter multicéntrico y la estratificación por sexo en cada grupo de edad, que no se había descrito previamente en estudios relacionados.

El tamaño de la muestra es considerable tanto a nivel nacional como internacional, superior a muchos estudios europeos multicéntricos excepto algunos como el estudio Rotterdam (*Hofman et al., 1991*), el MRC (*Chadwick, 1992*) y otros estudios europeos agrupados como el CLESA-Project (*Minucci et al., 2003*), con un número de participantes superior a 10.000. También el estudio EPESE (*Corroni-Huntley et al., 1986*) presentó un número mayor de participantes. Estudios poblacionales que han estudiado la mortalidad asociada a diabetes en ancianos cuyas cohortes han sido superiores a la de nuestro trabajo son: National Health and Nutrition Survey I, *Gu et al., 1998* (N=13.830); *Koskinen et al., 1998* (N= 58.000); *Berget et al., 1999* (N= 9.941); *Weiderpass et al., 2001* (N= 144.427); National Health and Nutrition Survey II, *Saydah et al.,*

2002 (N= 9.250); estudio ZODIAC, *Ubink-Veltmaat et al., 2003* (N= 155.774). El estudio “The Maastrich Study” se centró en la etiología de la DM tipo 2 en una población más joven, sus complicaciones clásicas y su comorbilidad asociada, alcanzando un número de 10.000 participantes (*Schram et al., 2014*).

Así, el tamaño poblacional de la cohorte NEDICES, formado por más de 5000 sujetos, a los que se realizó una evaluación sociomédica en el primer corte basal mediante el cuestionario con más de 500 ítems, ha conferido una potencia suficiente para detectar asociaciones en las diferentes patologías y factores de riesgo estudiados.

La principal fortaleza del estudio reside en el carácter poblacional de la cohorte, que incluyó a pacientes mayores de 65 años de tres áreas geográficas representativas del centro de España, independientemente de su situación funcional (sujetos con discapacidad, sujetos institucionalizados, sujetos con discapacidad y/o que presentaran alguna enfermedad concomitante grave), lo que hace que sea poco probable un sesgo de selección.

La tasa de respuesta y participación en la cohorte NEDICES fue elevada, de un 89,2%, superior a la encontrada en otros estudios nacionales como el de *Regidor et al., 2012*, cuya tasa de participación fue del 71%, y superior también a las tasas de participación del estudio Di@bet (*Soriguer et al., 2012*) y del estudio PREDIMERC (*Gil et al., 2010*) siendo del 55,8% y del 56,4%, respectivamente.

Siendo conscientes de que los participantes fueron tomados de una muestra simple de la comunidad, es razonable generalizar los resultados a la población anciana de las áreas estudiadas.



## **7. IMPLICACIONES EN LA INVESTIGACIÓN**

Nuestros resultados, acordes con resultados previos en la literatura, confirman la relación entre la DM tipo 2 y la mortalidad global en ancianos. Son necesarios estudios adicionales, especialmente en este grupo de pacientes ancianos, dada su gran heterogeneidad, y debido a los escasos estudios realizados sobre el comportamiento de la diabetes y los patrones epidemiológicos actuales en grupos de pacientes de mayor edad.





## **VII. CONCLUSIONES**



- La diabetes se asocia de forma inequívoca a un aumento de la mortalidad por todas las causas, independientemente de la edad y sexo.
- En nuestro estudio, la duración de la diabetes no influye de forma significativa en la supervivencia.
- En nuestro estudio, las mujeres diabéticas presentaron un tiempo promedio de supervivencia mayor respecto a los hombres diabéticos, independientemente del tiempo de evolución de la DM.
- Los factores de riesgo tradicionales como HTA, hipercolesterolemia, obesidad o cardiopatía, no aumentaron por sí mismos de forma importante el exceso de mortalidad en diabéticos.
- De forma global, las mujeres diabéticas presentan mayor riesgo de mortalidad que los hombres diabéticos.
- Por grupos de edad, el exceso de riesgo de mortalidad fue mayor en hombres diabéticos en el grupo de 75-79 años, y en las mujeres diabéticas, en el grupo de edad de 65-69 años.
- La PAR% para la DM en la cohorte NEDICES fue del 4,05%, siendo superior en las mujeres respecto a los hombres.
- La PAR% para la DM produce un mayor impacto a edades más tempranas.



## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**





- Abdelhafiz A. H., Sinclair A. J. 2013. Management of Type 2 Diabetes in Older People. *Diabetes Ther*, 4 (1), pp.13-26.
- Akerblom, J.L. et al., 2008. Relation of plasma lipids to all-cause mortality in Caucasian, African-American and Hispanic elders. *Age and Ageing*, 37 (2), pp.207–213.
- Ahluwalia IB., Mack K.A., Murphy W., Mokdad A.H., Bales V.S. 2003. State-specific prevalence of selected chronic disease related characteristics behavioral risk factor surveillance system, 2001. *Surveillance Summaries*, 52 (S08), pp.1-82.
- Ahmadi S.F., Streja E., Zahmatkesh G., Streja D., Kashyap M., Moradi H., et al. 2015. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc*, 16(11), pp. 933-9.
- Alagiakrishnan K., Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus. 2012. *Am J Geriatr Psychiatr*, 20 (8), pp. 645-52.
- Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., Vestergaard H. 2004. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: A population-based study of 13 000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*, 164, pp. 1422-6.
- Amaducci L. 1992. Italian Longitudinal Study on Aging: incidence study of dementia. *Neuroepidemiology*, 11, pp.19-22.
- Amati F., Dubé J.J., Coen P.M., Stefanovic-Racic M., Toledo F.G., Goodpaster B.H. 2009. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care*, 32(8), pp. 1547-9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2011. *Diabetes Care*, 34 (1), pp. 11-61.
- Anderson D.W., Kalton G. 1990. Case-finding strategies for studying rare chronic diseases. *Ital J Appl Stat*, 2, pp. 309-321.

Anónimo. 1994. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ*, 150, pp. 899-913.

Baena-Díez J.M., Félix F.J., Grau M., Cabrera de León A., Sanz H., Leal M., et al. 2011. Risk factor treatment and control in relation to coronary disease risk in the Spanish population of the DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol*, 64 (9), pp. 766-73.

Baldereschi M., Amato M.P., Nencini P., Pracucci G., Lippi A., Amaducci L. et al. 1994. Crossnational interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. WHOPRA Age-Associated Dementia Working Group, WHO-Program for Research on Aging, Health of Elderly Program. *Neurology*, 44, pp. 239-242.

Ballotari P., Ranieri S.C., Luberto F., Caroli S., Greci M., Giorgi Rossi P., et al. 2015. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol.*, 2015, 914057.

Baltes P.B., Meyer K.V., eds. 1999. *Berlin Aging Study*. Cambridge: Cambridge University Press.

Barbagallo M., Dominguez L.J. 2014. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*, 5(6) pp. 889-9.

Barnett K.N., McMurdo M.E., Ogston S.A., Morris A.D. 2006. Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review. *Age and Aging*, 5, pp. 463-8.

Barnett K.N., Ogston S.A., McMurdo M.E., Morris A.D., Evans J.M. 2010. A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10532 people newly diagnosed with type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Diabet Med*, 27 (10), pp.1124-9.

Baron-Epel O., Kaplan G. 2001. General subjective health status or age-related subjective health status: does it make a difference? *Soc Sci Med*, 53, pp. 1373-1381.

- Baron-Epel O., Shemy G., Carmel S. 2004. Prediction of survival: a comparison between two subjective health measures in an elderly population. *Soc Sci Med*, 58, pp. 2035-2043.
- Basterra-Gortari F.J., Forga M., Bes Rastroll M. 2007. Validación de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia declaradas en la Encuesta Nacional de Salud. *Endocrin Nutr*, 54, pp 452-456.
- Baztan J.J., Hornillos M.C., González-Montalvo J.I. Valoración integral del anciano. Instrumentos de evaluación. *Neurogeriatría .Temas fundamentales*. Bermejo FP et al, ed. Aula Médica. Madrid. 2001, pp. 27- 36.
- Beer C., Alfonso H., Flicker L., Norman P.E., Hankey G.J., Almeida O.P. 2011.Traditional risk factors for incident cardiovascular events have limited importance in later life compared with the health in men study cardiovascular risk score. *Stroke*, 42, pp. 952–9.
- Berger B., Stenström G., Sundkvist G. 1999. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 22, pp. 773-7.
- Berlie H.D., Garwood C.L. 2010. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother*, 44(4), pp. 712-7.
- Bermejo F, ed. *Nivel de salud y deterioro cognitivo en ancianos. Un estudio poblacional en tres barrios de Madrid*. SG Edits. Barcelona. 1993.
- Bermejo F.P., Gabriel R., Vega S., Morales J.M., Rocca W.A., Anderson D.W. 2001. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Problems and issues with doorto-door, two-phase surveys: An illustration from Central Spain. *Neuroepidemiology*, 20, pp. 225-231.
- Bermejo FP. 2003. Reflexiones sobre el cribado de enfermedades neurológicas. *Neurología*, 18 (Suppl 2), pp. 29-38.

Bermejo-Pareja F. 2007a. Enfermedades neurológicas crónicas: desde la clínica a la población. *Neurología*, 22, pp.236-248.

Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Castilla Rilo J. 2007. Cohorte de ancianos NEDICES, Madrid: EDIMSA.

Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5(1), pp.64-74.

Boehme M.W., Buechele G., Frankenhauser-Mannuss J., Mueller J., Lump D., Boehm B.O., et al. 2015. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany - a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. *BMC Public Health*, 15:855.

Bordier L., Doucet J., Boudet J., Bauduceau B. 2015. Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes Metab*, 40 (5), pp. 331-7.

Botas P., Delgado E., Castaño G., Díaz de Greñu C., Prieto J., Díaz-Cadorniga F.J. 2003. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med*, 20, pp. 904-8.

Bourdel-Marchasson I., Dubroca B., Decamps A., Richard-Harston S., Emeriau J.P., Dartigues J.F. 1998. Five-year mortality in elderly French subjects from the PAQUID epidemiological survey: the burden of diabetes. *Diabet Med*, 15, pp.830-5.

Bourdel-Marchasson I., Dubroca B., Manciet G., Decamps A., Emeriau J.P., Dartigues J.F. 1997. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. *J Am Geriatr Soc*, 45(3), pp.295-301.

Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassaï B, et al. 2011. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause

mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 343:d4169.

Bowlin S.J., Morrill B.D., Nafziger A.N., Lewis C., Pearson T.A. 1996. Reliability and changes in validity of self-reported cardiovascular disease risk factors using dual response: the behavioral risk factor survey. *J Clin Epidemiol*, 49, pp.511-7.

Boyle J.P., Thompson T.J., Gregg E.W., Barker L.E., Williamson D.F. 2010. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr*, 22, pp. 8:29.

Bremer J.P., Jauch-Chara K., Hallschmid M., Schmid S., Schultes B. 2009. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(8), pp. 1513-7.

Brody J.A., Schneider E.L. 1986. Diseases and disorders of aging: a hypothesis. *J Chron Dis*, 39, pp. 871-976.

Brescianini, S. Magi S., Farchi G., Mariotti S., Di Carlo A., Baldereschi M., et al., 2003. Low total cholesterol and increased risk of dying: Are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the italian longitudinal study on aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(7), pp. 991–996.

Brown AF, Mangione CM, Saliba D., Sarkisian S.A. 2003. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 51, pp. S265– S280.

Browson R.C., Remington P.L., Davis J.R. 1993. Chronic disease epidemiology and control. American Public Health Association. Washington.

Cabezas-Cerrato J. 1998. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia*, 41 (11), pp. 1263-9.

Cano J.F., Baena-Diez J.M., Franch J., Vila J., Tello S., Sala J., Elosua R., Marrugat J. and on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. 2010. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients. *Diabetes Care*, 33, pp. 2004-9.

Cartensen B., Kristensen JK., Ottosen P., Borch-Johnsen K. 2008. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetología*, 51(12), pp. 2187-96.

Centers for Disease Control and Prevention. 2003. Diabetes prevalence among American Indians and Alaska natives and the overall population – United States, 1994-2002. *MMWR*, 52, pp.702-4.

Centers for Disease Control and Prevention. 2004. Prevalence of diabetes among Hispanics – selected areas, 1998-2002. *MMWR*, 53, pp.941-4.

Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, 2011.

Cerdá Esteve M., Fernández M., Goday A., Cano JF. 2007. Revisión de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus en España. *Jano*, 1644, pp. 27-30.

CECS. *Informe España 2001. Una interpretación de su realidad social*. Fundación Encuentro. Madrid. 2001.

Chadwick C. The MRC Multicentre Study of Cognitive Function and Ageing. 1992. A EURODEM Incidence Study in Progress. *Neuroepidemiology*, 11, pp. 37-43.

Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. 2009. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 374, pp.1196-208.

Comino E.J., Tran D.T., Haas M., Flack J., Jalaludin B., Jorm L., Harris M.F. 2013. Validating self-reported of diagnosis use by participants in the 45 and Up Study: a record linkage study. *BMC Health Serv Res*,19, pp.13:481.

Costanzo P., Cleland J.G., Pellicori P., Clark A.L., Hepburn D., Kilpatrick E.S. 2015. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. *Ann Intern Med*, 162(9), pp.610-8.

Cornoni-Huntley J., Brock D.B., Ostfeldt A.M. et al., eds. 1986. *Establish population for epidemiological studies of the elderly, resource data book*. NIA. (NIH publication No. 86-2443). Washington, DC: US Government Printing Office.

Cowie C.C., Rust K.F., Byrd-Holt D.D., Gregg E.W., Ford E.S., Geiss L.S., et al. 2010. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care*, 33, pp.:562-8.

Cricelli C., Mazzaglia G., Samani F., Marchi M., Sabatini A., Nardi R., et al. 2003. Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self –report and primary care databases. *J Public Health Med*, 25, pp. 254-257.

Croxson S.C., Price D.E., Burden M., Jagger C., Burden A.C. 1994. The mortality of elderly people with diabetes. *Diabet Med*, 11, pp. 250–2.

Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. 2009. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52, pp. 1766-77.

Dale A.C., Nilsen T.I., Vatten L., Midthjell K., Wiseth R. 2007. Diabetes mellitus and risk of fatal ischaemic heart disease by gender: 18 year follow up of 74914 individuals in the HUNT 1 Study. *Eur Heart J*, 28(23), pp. 2924-9.

Dale A.C., Midthjell K., Nilsen T.I., Wiseth R., Vatten L. 2009. Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischemic heart disease: 20 year follow up of the HUNT Study in Norway. *Eur Heart J*, 30(11), pp. 1372-7.



Damian J., Ruigómez A., Pastor V., Martin-Moreno J.M. 1999. Determinants of self assessed health among Spanish older people living at home. *J Epidemiol Community Health*, 53, pp. 412- 416.

Dash SK. 2013. Cognitive impairment and diabetes. *Recent Pat Endocr, Metab and Immune Drug Discovery*, 7(2), pp. 155-65.

De Groot L.C., Verheijden M.W., de Henauw S., Schroll M., van Staveren W.A. SENECA Investigators. 2004. Lifestyle, nutritional status, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *J Gerontol A Biol Sci*, 59, pp. 1277-1284.

De Ruijter W., Westendorp R.G., Assendelft W.J., den Elzen W.P., de Craen A.J., le Cessie S., et al. 2009. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*, 338, pp. a3083.

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: Word Health Organization.

Delgado Rodriguez M., Llorca Díaz J. & Doménech Massons J. 2012. Estudios de Cohortes, Barcelona. Signo.

Diabetes UK. Diabetes in the UK. A report from Diabetes UK October 2004 <http://www.library.nhs.uk/diabetes>. Acceso noviembre 2014.

Du YF., Ou H.Y., Beverly E.A., Chiu C.J. 2014. Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options. *Clin Interv Aging*, 18(9), pp. 1963-80.

Duckworth W., Abaira C., Moritz T. et al. VADT Investigators. 2009. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 360, pp. 129-139.

Durán Alonso J.C., investigadores del estudio Diagerca. 2012. Prevalence of diabetes mellitus in geriatric patients in nursing homes of Cádiz. Diagerca study. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 47, pp.114-8.

Durazzo T.C., Mattsson N., Weiner M.W. 2016. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Interaction of Cigarette Smoking History With APOE Genotype and Age on Amyloid Level, Glucose Metabolism, and Neurocognition in Cognitively Normal Elders. *Nicotine Tob Res*, 8, pp.204-11.

Eckel R.H., Kahn R., Robertson R.M., Rizza R.A. 2006. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*, 113, pp. 2943-6.

Eliasson M., Talbäck M., Rosén M. 2008. Improved survival in both men and women with diabetes between 1980 and 2004-a cohort study in Sweden. *Cardiovasc Diabetol*, 7: 32.

Encuesta de Discapacidades, Deficiencias y estado de salud (EDDES), véase Instituto Nacional de Estadística, 2002. Disponible en <http://www.ine.es/prodyser/pubmed/discapa/disctodo.pdf> [Acceso enero 2014].

Encuesta Europea de salud en España. 2009. EES09. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Disponible en <http://www.ine.es/metodologia/t15/t153042009.pdf>. Acceso mayo 2014.

Encuesta Nacional de Salud (ENS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006/htm>. Acceso febrero 2014.

Encuesta Nacional de Salud de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en : <http://www.ine.es>

## Bibliografia

mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm [Acceso abril 2014].

Esmatjes E., Vidal J. 1998. Heart pathology of extracardiac origin. XI. Cardiac repercussions of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*, 51, pp. 661-70.

Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud .Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012.

Espelt A., Kunst AE., Palència L., Gnavi R., Borrell C. 2012. Twenty years of socio-economic inequalities in type 2 diabetes mellitus prevalence in Spain, 1987-2006. *Eur J Public Health*, 22, pp.765-71.

Estruch R., Ros E., Salar-Salvadó J., Covas MI., Corella D., Arós F. et al., 2013. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*, 368(14), pp.1279–90.

Fagot-Campagna A., Bourdel-Marchasson I., Simon D. 2005. Burden of diabetes in an aging population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes Metab*, 31 (2) pp. 5S35-5S52.

Ferrer A., Padros G., Formiga F., Rojas-Farreras S., Pérez JM., Pujol R. 2012. Diabetes Mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix study. *J Am Geriatr Soc*, 60, pp. 462-7.

Florkowski C.M., Scott R.S., Coope P.A., Moir C.L. 2001. Predictors of mortality from type 2 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand; a ten-year cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*, 53, pp. 113-20.

Folstein MF., Folstein SE., McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, pp.189-198.

- Formiga F., Rodríguez Mañas L. 2013. Diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, nueva evidencia para aplicar el conocimiento a la práctica clínica diaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 48(2), pp. 53-4.
- Formiga F., Reñe R., Pérez-Maraver M. 2015. Dementia and diabetes: casual or casual relationship?. *Med Clin*, 144(4), pp. 176-80.
- Franco OH., Steyerberg EW., Hu FB., et al. 2007. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, 167(11), pp.1145-1151.
- Fulton MM., Allen ER. 2005. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*, 17(4), pp.123-32.
- Fuster V., Ibañez B. 2008. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*, 8 (Supl. C), pp. 35-44.
- Gabriel R., Alonso MA., Bermejo F.P, Muñiz García J., López Rodríguez I., Suarez Fernández C. et al. y Grupo Cooperativo de Trabajo EPICARDIAN. 1996. Proyecto EPICARDIAN: estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles. Diseño, métodos y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 31, pp. 327- 334.
- Gabriel RS y Bermejo FP. 1994. Investigación en poblaciones ancianas y en los servicios de atención a mayores: situación actual en España. *Todo Hospital*, 106, pp. 51-56.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen GV., Parving HH., Pedersen O. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348(5), pp. 383-93.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving HH., Pedersen O. 2008. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358 (6), pp. 580-591.

García del Campo MM., Zunzunegui MV., Béland F. 1995. La consulta por terceros en la atención primaria de las personas mayores. *Aten Primaria*, 10, pp. 607-14.

Gardete-Correia L., Boavida JM., Raposo JF., Mesquita AC., Fona C., Carvalho R., et al. 2010. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*, 27, pp. 879-81.

Gatling W., Guzder RN., Turnbull JC. et al. 2001. The Poole Diabetes Study: how many cases of type 2 diabetes are diagnosed each year during normal health care in a defined community? *Diabetes Res Clin Pract*, 53, pp. 107-12.

Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. 2005. Mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: National Diabetes Data Group, editor. *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington, DC: *National Institutes of Health*, p. 233-258.

Génova M.R. y Pereira J.C. Estudio Monográfico. Las expectativas de salud. En: *Las personas mayores en España. Informe 2002*. Sancho MC, ed Ministerio de Trabajo y asuntos sociales. Madrid 2002; 514-547.

Gil E., Zorrilla B., Ortín H., Martínez M., Donoso E., Nogás P. et al. 2010. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain): The PREDIMERC Study. *Gac Sanit*, 24,3.

Goday A., Delgado E., Díaz-Cardorniga F.J., de Pablos P., Vázquez J.A., Soto E. 2002. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*, 49, pp.113-26.

Gómez-Huelgas R., Díez – Espino J., Formiga F., Lafita Tejedor J., Rodríguez Mañas L. et al. 2013. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin*, 140(3), pp. 134e1-134-e12.

Goldman N., Lin IF., Weinstein M., Lin YH. 2003. Evaluating the quality of self-reports of hypertension and diabetes. *J Clin Epidemiol*, 56, pp.148-54.

- Gregg E.W., Mangione C.M., Cauley JA, Thompson T.J., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. 2002. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care*, 5 (1), pp. 61-7.
- Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J., Narayan K.M., Cowie C.C. 2007. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*, 147 (3), pp. 149-55.
- Gregg E.W., Cheng Y.J., Saydah S. et al. 2012. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care*, 35, pp. 1252–1257.
- Gross R., Bentur N., Elhayany A., Sherf M., Epstein L. 1996. The validity of self-reports on chronic disease: characteristics of underreporters and implications for the planning of services. *Public Health Rev*, 24, pp.167-82.
- Gu K., Cowie C., Harris M. 1998. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care*, 21, pp. 1138-45.
- Guallar-Castillón P., Balboa-Castillo T., López-García E., León Muñoz L.M., Gutiérrez Fisac J.C., Banegas J.R., et al. 2009. BMI, waist circumference, and mortality according to health status in the older adult population of Spain. *Obesity (Silver Spring)*, 17, pp. 2232-2238.
- Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., Shaw J.E. 2014. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*, 103 (2), pp. 137-49.
- Gulliford M.C., Charlton J. 2009. Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *Am J Epidemiol*, 169 (4), pp. 455-61.
- Guzder R.N., Gatling W., Mullee M.A., Byrne C.D. 2007. Early Mortality from the time of diagnosis of Type 2 Diabetes: A 5-Year Prospective Cohort Study With A Local Age-And Sex-Matched Comparison Cohort. *Diabet Med*, 24, pp. 1164-167.

Hasan S.S., Mamun A.A., Clavarino A.M., Kairuz T. 2015. Incidence and risk of depression associated with diabetes in adults: evidence from longitudinal studies. *Community Ment Health J*, 51(2), pp. 204-10.

Hayes C, Kriska A. 2008. Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J Am Diet Assoc*, 108(4), pp. 19-23.

Heliövaara M., Aromaa A., Klaukka T., Knekt P., Joukamaa M., Impivaara O. 1993. Reliability and validity of interview data on chronic diseases. The Mini-Finland Health Survey. *J Clin Epidemiol*, 46, pp. 181–191.

Hemmingsen B., Lund S.S., Gluud C., Vaag A., Almdal T., Hemmingsen C., et al. 2011. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. (6): CD008143. Review.

Hirshkowitz M., Whiton K., Steven M.A., Alessi C., Bruni O., DonCarlos L., et al. 2015. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, 1, pp. 40-43.

Hofman A., Grobbee D.E., de Jong P.T., van den Ouweland F.A. 1991. Determinants of disease and disability in the elderly: The Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol*, 7, pp. 403-422.

Holman R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H. 2008. Ten year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359, pp.1577-1589.

Hu F.B., Stampfer M.J., Solomon C.G., et al. 2001. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*, 161, pp. 1717-23.

Huang C.C., Chung C.M., Leu H.B., Lin L.Y., Chiu C.C., Hsu C.Y., et al. 2014. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *Plos One*. 9 (1).

- Huang E.S., Laiteerapong N., Liu J.Y., John P.M., Moffet H.H., Karter A.J. 2014. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med*, 174 (2), pp. 251-8.
- Huang J.H., Cheng F.C., Tsai L.C., Lee N.Y., Lu Y.F. 2014. Appropriate physical activity and dietary intake achieve optimal metabolic control in older type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*, 5(4), pp. 418-27.
- Huerta J.M., Tormo M.J., Egea-Caparrós J.M., Ortola-Devesa J.B., Navarro C. 2009. Validez del diagnóstico referido de diabetes, hipertensión e hiperlipemia en población adulta española. Resultados del estudio DINO. *Rev Esp Cardiol*, 62(2), pp. 143-52.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th ed. IDF. Brussels, 2013.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th ed. IDF. Brussels, 2015.
- International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes, Global Guideline: <https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20Guideline%20for%20Older%20People.pdf>. (Acceso septiembre 2014).
- IDF Diabetes Atlas Group. 2015. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract*, 109(3), pp. 461-5.
- Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. 2007. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*, 166(5), pp. 495-505.
- Janssen I, Mark A.E. 2007. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*, 8(1), pp. 41–59.
- Jansson S.P., Andersson D.K., Svärdsudd K. Mortality trends in subjects with and without diabetes during 33 years of follow-up. 2010. *Diabetes Care*, 33(3), pp. 551-6.



Jeerakathil T., Johnson J.A., Simpson S.H., Majumdar S.R. 2007. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population based cohort study. *Stroke*, 38(6), pp. 1739-43.

Jiménez M.T. Salud general, mortalidad y supervencia en personas mayes de 85 años. Estudio NEDICES, cinco años de seguimiento. Tesis. UCM. 2006.

Kabeya Y., Kato M., Isogawa A., Takahashi Y., Matsushita Y., Goto A., Iso H., et al. 2014. Descriptive epidemiology of diabetes prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC diabetes study. *J Epidemiol*, 24(6), pp. 460-8.

Kalache A y Crepaldi G. 2003. The CLESA project. *Aging Clin Exp Res*, 15(3), pp. 185-186.

Katon W., Lyles C.R., Parker M.M., Karter A.J., Huang E.S., Whitmer R.A. 2012. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Arch Gen Psychiatry*, 69(4), pp. 410-7.

Katon W.J., Rutter C., Simon G., Lin E.H., Ludman E., Ciechanowski P. et al. 2005. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(11), pp. 2668-72.

Kelly T.N., Bazzano L.A., Fonseca V.A., Thethi T.K., Reynolds K., He J. 2009. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 151(6), pp. 394-403.

King H., Aubert R.E., Herman W.H. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21(9), pp. 1414–1431.

Knoops K.T., de Groot L.C., Kromhout D., et al. 2004. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: The HALE project. *JAMA*, 292(12), pp. 1433-1439.

- Koepsell T.D., Weiss N.S. 2003. *Epidemiologic methods. Studying the occurrence of illness*. Nex York: Oxford University Press.
- Koskinen S.V., Reunanen A.R., Martelin T.P., Valkonen T. 1998. Mortality in a large population-based cohort of patients with drug-treated diabetes mellitus. *Am J Public Health*, 88, pp. 765-70.
- Kriegsman D.M., Penninx B.W., van Eijk J.T., Boeke A.J., Deeg D.J. 1996. Self-reports and general practitioner information on the presence of chronic diseases in community dwelling elderly. A study on the accuracy of patients' self-reports and on determinants of inaccuracy. *J Clin Epidemiol*, 49(12), pp. 1407-17.
- Kuo J.F., Hsieh Y.T., Mao I.C., Lin S.D., Tu S.T., Hsieh M.C. 2015. The Association Between Body Mass Index and All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A 5.5-Year Prospective Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(34), e1398.
- Laiteerapong N., Karter A.J., Liu J.Y., Moffet H.H., Sudore R., Schillinger D., et al. 2011. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*, 34(8), pp. 1749-53.
- Landman G.W., van Hateren K.J., Kleefstra N., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. 2010. Health related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZODIAC-18). *Diabetes Care*, 33(11), pp. 2378-82.
- Lind M., Garcia-Rodriguez L.A., Booth G.L., Cea-Soriano L., Shah B.R., Ekeröth G., et al. 2013. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetología*, 56(12), pp. 2601-8.
- Lipscombe L.L., Hux J.E. 2007. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet*, 369(9563), pp. 750-6.

Liu X.M., Liu Y.J., Zhan J., He Q.Q. 2015. Overweight, obesity and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*, 30(1), pp. 35-45.

Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.L. 2006. Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990-2001. En: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL (Eds.). Global burden of disease and risk factors. (pp. 1-37). New York: Oxford University Press.

Lorenzo C., Aung K., Stern M.P., Haffner S.M. 2009. Pulse pressure, prehypertension, and mortality: the San Antonio heart study. *Am J Hypertens*, 22(11), pp. 1219-26.

Luchsinger JA. 2012. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*, 30(2), pp. 185-98.

Ma J., Yang W., Fang N., Zhu W., Wei M. 2009. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19(9), pp. 596-603.

Maggi S., Zucchetto M., Griegoletto F., Baldereschi M., Candellise L., Scarpini E. 1994. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging (Milano)*, 6(6), pp. 464-473.

Mannucci E., Monami M., Lamanna C., Gori F., Marchionni N. 2009. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19 (9), pp. 604-12.

Margolis K.L., Lihong Qi., Brzyski R., Bonds D.E., Howard B.V., Kempainen S., et al. 2008. Women Health Initiative Investigators. Validity of diabetes self-reports in the Women's Health Initiative: comparison with medication inventories and fasting glucose measurements. *Clin Trials*, 5(3), pp. 240-7.

Marso S.P., Kennedy K.F., House J.A., McGuire D.K. 2010. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and

stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*, 7(2), pp. 119-30.

Martínez-Castelao A., De Álvaro F., Górriz JL. 2005. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl*, 99: S20-4.

Marwick T.H., Hordern M.D., Miller T., Chyun D.A., Bertoni A.G., Blumenthal R.S., et al. 2009. Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119(25), pp. 3244-62.

Matsushima M., LaPorte R.E., Maruyama M., Shimizu K., Nishimura R., Tajima N. 1997. Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes across the world. DERI mortality Study Group. Diabetes Epidemiology Research International. *Diabetologia*, 40(2), pp. 212-16.

Mc Bean A.M., Li S., Gilbertson D.T., Collins A.J. 2004. Differences in diabetes prevalence, incidence and mortality among the elderly of four racial/ ethnic groups: Whites, Blacks, Hispanic and Asian. *Diabetes Care*, 27(10), pp. 2317-24.

Mc Dowell I y Newell C. 1987. Measuring Health. A guide to rating scales and questionnaires. Oxford University Press. NY.

Meneilly G.S. 2006. Diabetes in the elderly. *Med Clin North Am*, 90, pp. 909-923.

Menéndez Torre E., Lafita Tejedor J., Artola Menéndez S., Millán Nuñez-Cortés J., Alonso García A., et al. 2011. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Nefrología*, 31(1), pp. 17-26.

Menotti A., Mulder I., Nissinen A., Giampaoli S., Feskens E.J., Kromhout D. 2001. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact

on 10 year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol*, 54(7), pp. 680-686.

Miller M.E., Bonds D.E., Gerstein H.C., Seagquist E.R, Bergensal R.M., Calles Escandón J.M., et al. 2010. ACCORD Investigators. The effect of baseline characteristics, glycaemia treatment approach and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: Post Hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 340: b5444.

Minucci N., Noale Bardage C., Blumstein T., Deeg D.J., Gindin J., et al. 2003. Cross national determinants of quality of life from six longitudinal studies on aging: The CLESA project. *Aging Clin Exp Res*, 15, pp. 187-201.

Moe B., Eilertsen E., Nilsen T.I. 2013. The combined effect of leisure-time physical activity and diabetes on cardiovascular mortality: the Nord-Trondelag Health (HUNT) cohort study, Norway. *Diabetes Care*, 36(3), pp. 690-5.

Moe B., Midthjell K., Nilsen T.I. 2015. Glycaemic control in people with diabetes influences the beneficial role of physical activity on cardiovascular mortality. Prospective data from the HUNT Study, Norway. *Prim Care Diabetes*, 9(6), pp. 451-7.

Molenaar E.A., Van Ameijden E.J., Grobbee D.E., Numans M.E. 2007. Comparison of routine care self-reported and biometrical data on hypertension and diabetes: results of the Utrecht Health Project. *Eur J Public Health*, 17(2), pp. 199-205.

Montori V.M., Fernández-Balsells M. 2009. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med*, 150(11), pp. 803-08.

Morales J.M., Bermejo-Pareja F., Benito-León J., Ribera-Navarro J., Trincado R., Gabriel S.R. et al. 2004. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door to door survey of Neurological Disorders in three communities from Central Spain. *Public Health*, 118, pp. 426-433.

- Mooradian A.D. 2003. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med*, 163(1), pp. 33-40.
- Morley J.E., Perry H.M., Miller D.K. 2002. Something about frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57(11), pp. 698-704.
- Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., Fuller J.H., Keen H. 2001. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 44(suppl 2), pp. S14-S21.
- Muggah E., Graves E., Bennett C., Manuel D.G. 2013. Ascertainment of chronic diseases using population health data: a comparison of health administrative data and patient self-report. *BMC Public Health*, 13:16.
- Mulnier H.E., Seaman H.E., Raleigh V.S., et al. 2006. Mortality in people with type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med*, 23(5), pp. 516-521.
- Munger M.A. 2010. Polypharmacy and combination therapy in the management of hypertension in elderly patients with co-morbid diabetes mellitus. *Drugs Aging*, 27(11), pp. 871-83.
- National Academy On An Aging Society. At Risk: Developing chronic conditions later in life. Challenges for the 21st century. Chronic and Disabling Conditions Series 2000; 4.
- Navin Cristina T.J., Stewart Williams J.A., Parkinson L., Sibbritt D.W., Byles J.E. 2016. Identification of diabetes, heart disease, hypertension and stroke in mid- and older-aged women: Comparing self-report and administrative hospital data records. *Geriatr Gerontol Int*, 16(1), pp. 95-102.
- Newson, R.S., Felix J.F., Heeringa J., Hofman A., Witteman J.C., Tiemeier H., et al. 2011. Association between serum cholesterol and non cardiovascular mortality in older age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(10), pp.1779–1785.
- Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. 2010. European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a

risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetología*, 53(12):2480-6.

Nwaneri C.H., Bowen-Jones D., Cooper H., Chikkaveerappa K., Afolabi B.A. 2012. Falling mortality rates in Type 2 diabetes mellitus in the Wirral Peninsula: a longitudinal and retrospective cohort population-based study. *Postgrad Med J*, 88:679-683.

Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. 2013. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 13(4), pp. 192-207.

Olazarán J., Mouronte P., Bermejo F. 2005. Validación de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 20: 395-401.

Okura Y., Urban L.H., Mahoney D.W., Jacobsen S.J., Rodeheffer R.J. 2004. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol*, 57(10), pp. 1096-103.

Palmer A.J., Annemans L., Roze S., Lapuerta P., Chen R., Gabriel S., et al. 2005. Irbesartan is projected to be cost and life saving in a Spanish setting for treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and microalbuminuria. *Kidney Int Suppl*, 93, pp. S52-4.

Pastorino S., Richards M., Hardy R., Abington J., Wills A., Kuh D., et al. 2015. National Survey of Health and Development Scientific and Data Collection Teams. Validation of self-reported diagnosis of diabetes in the 1946 British birth cohort. *Prim Care Diabetes*, 9(5), pp. 397-400.

Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. 2008. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358, pp. 2560-2572

- Perotto M., Panero F., Gruden G., Fornengo P., Lorenzati B., Barutta F., et al. 2013. Obesity is associated with lower mortality risk in elderly diabetic subjects: the Casale Monferrato study. *Acta Diabetol*, 50(4), pp. 563-8.
- Pfeffer R.I., Kurosaki T.T., Harrah C.H. Jr, et al. 1981. A survey diagnostic tool for senile dementia. *Am J Epidemiol*, 114, pp. 515-27.
- Pfeffer R.I., Kurosaki T.T., Harrah C.H. Jr, Chance J.M., Filos S. 1982. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*, 37, pp. 323-329.
- Pluga M.D., Abellán A. 2003. Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Previsión al año 2010. Madrid: Publicaciones de la Fundación Pfizer.
- Pollack M., Russell-Jones D. 2010. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause celebre? *Int J Clin Pract*, 64(5), pp. 628-36.
- Preis S.R., Hwang S.J., Coady S., Pencina M.J., D'Agostino R.B., Savage P.J., et al. 2009. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*, 119(3), pp. 1728–1735.
- Quiroga P., Albala C., Klaasen G. 2004. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a la edad, en Chile. *Rev Med Chil*, 132, pp. 467-478.
- Rankin M.M., Kushner J.A. 2009. Adaptive beta-cell proliferation is severely restricted with advanced age. *Diabetes*, 58(6), pp.1365-72.
- Rathmann W., Haastert B., Icks A., Löwel H., Meisinger C., Holle R., Giani G. 2003. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetología*, 46(2), pp. 182-9.



Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S., Sivakumaran R., Nethercott S., Preiss D., et al. 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373 (9677), pp.1765-72.

Reers C., Erbel S., Esposito I., Schmied B., Büchler M.W., Nawroth P.P., et al. 2009. Impaired islet turnover in human donor pancreata with aging. *Eur J Endocrinol*, 160(2), pp. 185-91.

Regidor E., Franch J., Seguí M., Serrano R., Rodríguez-Artalejo F., Artola S. 2012. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults. *Diabetes Care*, 35(12), pp. 2503-9.

Registro Español de Enfermos Renales. 2009. Informe 2006 de diálisis y trasplante renal en España. *Nefrología*, 29(6), pp. 525-33.

Report of a World Health Organisation consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization, Department of non-communicable disease surveillance. Technical report NCS/99-2. Geneva: WHO publications 1999; 59 pages.

Riggs J.E. 1998. The aging population: implications for the burden of Neurologic disease. *Neurol Clin*, 16, pp. 555-560.

Rizvi A.A. 2007. Management of diabetes in older adults. *Am J Med Sci*, 333(1), pp.35-47.

Roberts R.O., Knopman D.S., Przybelski S.A., Mielke M.M., Kantarci K., Preboske G.M., et al. 2014. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*, 82(13), pp. 1132-1141.

Robinson J.R., Young T.K., Roos L.L., Gelskey D.E. 1997. Estimating the burden of disease. Comparing administrative data and self-reports. *Med Care*, 35(9), pp. 932-47.

- Roche M.M., Wang P.P. 2013. Sex differences in all-cause and cardiovascular mortality, hospitalization for individuals with and without diabetes, and patients with diabetes diagnosed early and late. *Diabetes Care*, 36(9), pp. 2582-90.
- Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M.C., Pérez-Arechaederra D., Recio-Rodríguez JI., Gómez-Marcos M., et al. 2016. Cognitive impairment and dependence of patients with diabetes older than 65 years old in an urban area (DERIVA study). *BMC Geriatr*, 16(1), 33.
- Roglic G., Unwin N., Bennett P.H., Mathers C., Tuomilehto J., et al. 2005. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*, 28(9), pp. 2130-5.
- Roglic G., Unwin N. 2010. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract*, 87(1), pp.15-9.
- Rosado Martín J., Martínez López M.Á., Mantilla Morató T., Dujovne Kohan I., Palau Cuevas F.J., Torres Jiménez R., et al. 2012. MAPA. Prevalence of diabetes in an adult population in the region of Madrid (Spain). The Madrid Cardiovascular Risk study. *Gac Sanit*, 26(3), pp. 243-50.
- Rotella F., Mannucci E. 2013. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*, 74(1), pp. 31-7.
- Sánchez Martínez M., Blanco A., Castell M.V., Gutiérrez Misis A., González Montalvo J.I., Zunzunegui M.V., et al. 2014. Diabetes in older people: Prevalence, incidence and its association with medium- and long-term mortality from all causes. *Aten Primaria*, 46(7), pp. 376-84.
- Saydah S., Eberhardt M., Loria C., Brancati F. 2002. Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. *Am J Epidemiol*, 156, pp. 714-19.

Schatz I.J., Masaki K., Yano K., Chen R., Rodriguez B.L., Curb J.D. 2001. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet*, 358(9279), pp. 351-355.

Schneider A.L., Pankow J.S., Heiss G., Selvin E. 2012. Validity and reliability of self-reported diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, 176(8), pp.738-43.

Schram M.T., Sep S.J., Van der kollen C.J., Dagnelie P.C., Koster A., Schaper N., et al. 2014. The Maastricht Study: an extensive phenotyping study on determinants of type 2 diabetes, its complications and its comorbidities. *Eur J Epidemiol*, 29(6), pp. 439-51.

Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F.L., Powe N.R., et al. 2004. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 141(6), pp. 421-31.

Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N., et al. 2011. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause specific death. *N Engl J Med*, 364, pp. 829-841.

Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin*, 87(1), pp. 4-14.

Sheikh M.A., Lund E., Braaten T. 2016. Test-retest reliability of self-reported diabetes diagnosis in the Norwegian Women and Cancer Study: A population-based longitudinal study (n =33,919). *SAGE Open Med*, vol 4.

Sicree E., Shaw J., Zimmet P. The global burden of diabetes. In: International Diabetes Federation publication Eds."Diabetes Atlas", 2<sup>nd</sup> edition. 2003. International Diabetes Federation, Bruxelles, pp. 44-45.

Sigal R.J., Kenny G.P., Boulé N.G., Wells G.A., Prud'homme D., Fortier M., et al. 2007. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 147(6), pp. 357-69.

Sinclair A.J., Paolisso G., Castro M., Bourdel- Marchasson I., Gadsby R., Rodriguez Mañas L. 2011. European Diabetes Working Party For Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*, 37 (Suppl3), pp. S27-S38.

Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G., Bayer T., Zeyfang A., et al. 2012. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*, 13 (6), pp. 497–502.

Soriguer F., Goday A., Bosch-Comas A., Bordiú E., Calle Pascual A., Carmena R., et al. 2012. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet Study. *Diabetología*, 55(1), pp. 88-93.

Soriguer F., Rubio-Martín E., Rojo-Martínez G. 2012. Prevention of diabetes mellitus type 2. *Med Clin*, 139(14), pp. 640-6.

Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G., Jager A., Kostense P.J., Van Hinsbergh V.W., et al. 2002. Impact of diabetes duration and cardiovascular risk factors on mortality in type 2 diabetes: The Hoorn Study. *Eur J Clin Invest*, 32(12), pp. 924-30.

Stallones R.A. 1987. Epidemiological studies of health: A commentary on the Framingham study. *J Chron Dis*, 40: 177S-180S.

Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Mathew D.R., Manley S.E., Cull C.A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321 (7258), pp. 405-12.

Sue Kirkman M., Briscoe V.J., Clark N., et al. 2012. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*, 60(12), pp. 2342-56.

## Bibliografía

Svanborg A. Cohort differences in the Goteborg studies of Swedish 70-years old. En: *Epidemiology of Aging*. Brody JA, Maddox GL, eds. Springer Pub Co. NY. 1998; 27-35.

Takata, Y., Ansai T., Soh I., Awano S., Nakamichi I., Akifusa S., et al., 2014. Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clinical Interventions in Aging*, 9, pp.293–300.

Tan H.H., McAlpine R.R., James P., Thompson P., McMurdo M., Morris A.D., et al. 2004. Diagnosis of type 2 diabetes at an older age: effect on mortality in men and women. *Diabetes Care*, 27(12), pp. 2797–9.

Teófilo Rodríguez J, González Cabezas AN, Díaz Veiga P. Estudio longitudinal Envejecer en Espana: ~ el proyecto ELES. Boletín sobre el envejecimiento “Perfiles y tendencias” n.º 50. Madrid: Instituto de Mayores y Servicios Sociales; 2011, 44 pp.

Disponible en [www.imtersomayores.es.csic.es/documentos/documentos/boletinsobreenevejec50.pdf](http://www.imtersomayores.es.csic.es/documentos/documentos/boletinsobreenevejec50.pdf).

Teuscher A.U., Reinli K., Teuscher A. 2001. On behalf of the SENECA investigators. Glycaemia and insulinaemia in elderly European subjects (70-75 years). *Diabet Med*, 18(2), pp. 150-3.

The American Geriatrics Society. AGS/BGS clinical practice guideline: Prevention of falls in older persons, 2010. Available at [http://www.americangeriatrics.org/health\\_care\\_professionals/clinical\\_practice/clinical\\_guidelines\\_recommendations/2010/](http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2010/). Fecha de acceso marzo 2014.

The DECODE study group. 2003. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*, 26(1), pp. 61-9.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2002. *Diabetes Care*, 25(Suppl1), pp. S5-S20.

The Italian Study of Ageing (ILSA) Working Group. 1997. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol*, 26, pp. 995-1002.

Thomas R.J., Palumbo P.J., Melton L.J., et al. 2003. Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970–1994. *Arch Intern Med*, 163(4), pp. 445-451.

Thomas D.E., Elliott E.J., Naughton G.A. 2006. Exercise for type 2 diabetes mellitus *Cochrane Database Syst Rev*, 19(3), CD002968.

Tisnado D.M., Adams J.L., Liu H., Damberg C.L., Chen W.P., Hu F.A., et al. 2006. What is the concordance between the medical record and patient self-report as data sources for ambulatory care? *Med Care*, 44(2), pp. 132-4.

Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J., Byington R.P., Chalmers J.P., Duckworth W.C., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52(11), pp. 2288-98.

Ubink-Veltmaat L.J., Bilo H.J., Groenier K.H., Houweling S.T., Rischen R.O., Meyboom-de Jong B. 2003. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in The Netherlands (ZODIAC-1). *Eur J Epidemiol*, 18(8), pp. 793-800.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131), pp. 837-853.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352(9131), pp. 854–65.

Valdés S., Rojo-Martínez G., Soriguer F. 2007. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en la población adulta española. *Med Clin*, 129(9), pp.352-5.

Valdés S., Botas P., Delgado E., Díaz Cadórniga F. 2009. Mortality risk in Spanish adults with diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes or pre-diabetes. The Asturias study 1998–2004. *Rev Esp Cardiol*, 62(5), pp. 528-34.

Valiyeva E., Russell L.B., Miller J.E., Safford M.M. 2006. Lifestyle-related risk factors and risk of future nursing home admission. *Arch Intern Med*, 166(9), pp. 985-90.

Van der Velden J., Abrahamse H., Donker G., Vand der Steen J., Van Sonsbeek J., Van den Bos G. 1998. What do health interview surveys tell us about the prevalences of somatic chronic diseases? *Eur J Public Health*, 8, pp. 52–58.

Vega Piñero B. 2010. Aspectos diferenciales de la nutrición en pacientes ancianos con diabetes. *Av Diabetol*, 26(5), pp. 307-13.

Verdelho A., Madureira S., Moleiro C., Ferro J.M., Santos C.O., Erkinjuntti T., et al. 2010. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology*, 75(2), pp. 160-7.

Vilbergsson S., Sigurdsson G., Sigvaldason H., Sigfusson N. 1998. Coronary heart disease mortality amongst non-insulin-dependent diabetic subjects in Iceland: the independent effect of diabetes. The Reykjavik Study 17-year follow-up. *J Intern Med*, 244, pp. 309-16.

Villanueva-Iza C, Bermejo-Pareja F, Berbel-Garcia A, Trincado Soriano R, Rivera Navarro J. 2003. Validación de un protocolo clínico para la detección de la demencia en la población. *Rev Neurol*, 36, pp.1121-1126.

Villarejo A., Porta-Etessam J., Martínez-Salio A., et al. 2004. Análisis comparativo de la asistencia neurológica ambulatoria en el área sanitaria 11 de Madrid entre los años 1986-87 y 2004. *Neurología*, 19, 481.

Villarejo Galende A. 2011. Mortalidad asociada a demencia en la cohorte NEDICES. Universidad Complutense de Madrid.

Volpato, S., Leveillé SG, Corti M.C., Harris T.B., Guralnik J.M. 2001. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(9), pp.1142–1147.

Volpato S., Bianchi L., Lauretani F., Lauretani F., Bandinelli S., Guralnik J.M., et al. 2012. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care*, 35(8), pp. 1672-9.

Walter- Ginzburg A., Blumstein T., Chetrit A., Modan B. 2002. Social factors and mortality in the old-old in Israel: The CALAS study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 57(5), pp. S308-318.

Wallace RB, Woolson RF.1992. The epidemiologic Study of the Elderly. New York: Oxford University Press.

Weiderpass E., Gridley G., Nyrén O., Pennello G., Landström A.S., Ekblom A. 2001. Cause specific mortality in a cohort of patient with diabetes mellitus: a population based study in Sweden. *J Clin Epidemiol*, 54(8), pp. 802-9.

Weverling-Rijnsburger A.W., Blauw G.J., Lagaay A.M., Knook D.L., Meinders A.E., Westerdorp R.G. 1997. Total cholesterol and risk mortality in the oldest old. *Lancet*, 350, pp. 1119-1123.

Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. 2011. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 94(3), pp. 311-21.

Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K., Quesenberry C.P., Selby J.V. 2009. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 301(15), pp. 1565-72.



WHO (World Health Organization). *Program for Research on Aging*. NIA-NIH-SMID. *Protocol of the Study*. SMID Centre. WHO. Florence.1990.

Wild S., Sicree R., Roglic G., King H., Green A. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the years 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), pp. 1047-53.

Wilke T., Mueller S., Groth A., Fuchs A., Seitz L., Kienhöfer J., et al. 2015. Treatment-dependent and treatment-independent risk factors associated with the risk of diabetes-related events: a retrospective analysis based on 229,042 patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 14(1):14.

Wilson P., Anderson K., Kannel W. 1986. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham study. *Am J Med*, 80 (Suppl 5a): 3-9.

World Health Organization Cardiovascular Disease Unit. WHO MONICA Project: Monica manual. WHO. Geneva. Switzerland. 1990.

Zabetian A., Sanchez I.M., Narayan K.M., Hwang C.K., Ali M.K. 2014. Global rural diabetes prevalence: a systematic review and meta-analysis covering 1990-2012. *Diabetes Res Clin Pract*, 104 (2), pp. 206-13.

Zammitt N.N., Frier B.M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*, 28(12), pp. 2948-61.

Zarowitz B.J., Tangalos E.G., Hollenack K., O'Shea T. 2006. The application of evidence-based principles of care in older persons (issue 3): Management of diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc*, 7(4), pp. 234–240.

Zhang C.Y., Sun A.J., Zhang S.N., Wu C.N., Fu M.Q., Xia G., et al, 2010. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med*, 42(4), pp. 305-15.

Zoppini G., Verlato G., Leuzinger C., et al. 2003. Body mass index and the risk of mortality in type II diabetic patients from Verona. *Int J Obes*, 27(2), pp. 281-5.



## **IX. ANEXOS**



## PUBLICACIONES RELACIONADAS DE LA COHORTE NEDICES

### Artículos

- Benito-León J, Louis E, Rivera-Navarro, J, Medrano M, Vega S, Bermejo Pareja F. Low morale is associated with increased risk of mortality in the elderly: a population-based prospective study (NEDICES). *Age and Ageing* 2010; 39: 366-373.
- Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, Medrano MJ, Bermejo-Pareja F. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimer Dis* 2011; 26: 543-551.
- Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Trincado R, Olazarán J, Benito-León J, Rodríguez C, Medrano MJ, Boix R, Vega S. (2011). Memory impairment in a simple recall task increases mortality at 10 years in non-demented elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 182-187.
- Posada J, Benito-León J, Louis E, Trincado R, Villarejo A, Medrano M. Mortality from Parkinson's disease: A population-based prospective study (NEDICES). *Mov Disord* 2011; 26: 2522-9.
- Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Trincado R, Medrano MJ, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Hip fracture in three elderly populations of central Spain: data from the NEDICES study. *Intern Emerg Med* 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 22108851.

Comunicación oral presentada en el 57º congreso de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Junio 2015. Características sociodemográficas en pacientes diabéticos mayores de 65 años y supervivencia a 5,10 y 13 años de seguimiento.

M. Álvarez González. A. Muñoz Pascual, S. Vega Quiroga, M. Lázaro del Nogal, F. Bermejo Pareja.

**ABREVIATURAS**

ACVA: accidente cerebrovascular

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

EC: enfermedades crónicas

ECV: enfermedad cardiovascular

EES: Encuesta Europea de Salud

ENC: enfermedades neurológicas crónicas

ENS: Encuesta Nacional de Salud

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FAQ: Functional Activities Questionnaire

FR: factores de riesgo

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

HR: Hazard Ratio

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

IDF: Federación Internacional de Diabetes

MMSE: Mini Mental State Examination

NEDICES: Neurological Disorders in Central Spain

SNS: Sistema Nacional de Salud

OMS: Organización Mundial de Salud

PAR: proporción de riesgo atribuible





## **X. RESUMEN**



## INTRODUCCIÓN

España se ha convertido en una sociedad rápidamente envejecida. El conocimiento de su salud y de sus enfermedades crónicas es cada vez más importante, ya que estas enfermedades forman parte importante de la mortalidad y de la carga de enfermedad (*Pluga y Abellan, 2003; López et al., 2006*).

Este grupo de población es particular, con características propias y especiales, como elevados niveles de discapacidad, fragilidad, estado funcional, la comorbilidad acompañante y la elevada prevalencia de ciertas enfermedades crónicas, entre las que destaca la diabetes mellitus (DM) tipo 2 (*Landman et al., 2010*). La DM es la quinta enfermedad más prevalente en el anciano, constituyendo la enfermedad endocrina más frecuente y uno de los principales problemas de salud en este grupo poblacional (*King et al., 1998; Meneilly, 2006; Zarowitz et al., 2006; Rizvi, 2007; International Diabetes Federation, 2013*).

La mortalidad y el tiempo de supervivencia de una enfermedad son dos de los indicadores más importantes de salud pública, cuya información se utiliza como un instrumento de planificación sanitaria para poder determinar la implantación de nuevas medidas de prevención o tratamiento (*Villarejo Galende, 2012*).

No son muy numerosos los estudios de mortalidad y diabetes en los ancianos, siendo escasos en nuestro país.

Los objetivos de este estudio han sido analizar la mortalidad por todas las causas en los sujetos con diabetes, en un estudio prospectivo, longitudinal, basado en el censo, del centro de España, durante un periodo de seguimiento

de 13 años, conocer su supervivencia, así como las características sociodemográficas e investigar los factores relacionados con la mortalidad y diabetes en este grupo de pacientes ancianos.

### **POBLACIÓN Y MÉTODOS**

El trabajo actual consiste en un estudio analítico prospectivo tipo cohortes con análisis de supervivencia y mortalidad, cuyos datos han sido recogidos del estudio NEDICES (Neurological Disorders in Central Spain), el cual ya ha sido descrito en detalle (*Morales et al., 2004; Bermejo et al., 2007*). Se incluyó a una población con una edad igual o mayor a los 65 años, obtenida de los censos municipales. Se evaluó la presencia de diabetes mellitus mediante un cuestionario específico (diabetes autoreferida por el paciente).

Las tres áreas geográficas elegidas han sido: “Las Margaritas” (en Getafe, Madrid), “Lista” (centro de Madrid) y 38 aldeas del área rural de Arévalo (Ávila), las cuales presentaban suficientes diferencias de estructura socioeconómica que permitieron el estudio de los factores de riesgo y estilos de vida de las personas mayores.

Inicialmente se envió una carta de presentación en la que se hacía una descripción del estudio a los 6395 participantes. De éstos fueron considerados elegibles 5914, y 5278 fueron cribados (89,2%). El estudio se desarrolló en dos fases: en la fase I (de cribado) se encuesta a toda la población elegible y en la fase II (de diagnóstico de enfermedad) se estudian sólo los posibles casos con cribado positivo para las enfermedades neurológicas estudiadas y se efectúa un diagnóstico. Esta fase fue realizada por el equipo de neurólogos del estudio.

Tanto las enfermedades crónicas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y enfermedades cardiovasculares, entre las que se incluía la DM tipo 2, fueron recogidas de forma autorreferida.

Los datos sobre la mortalidad fueron recogidos desde el día de la entrevista hasta el día 31 de diciembre de 2007.

El estudio ha sido desarrollado por el equipo de Neuroepidemiología del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid, y ha estado financiado por diversas entidades públicas y privadas.

### ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

El análisis descriptivo se expresa en proporciones y medias con desviación estándar (DE). La distribución de las variables categóricas se comparó a través de tablas de contingencia y las diferencias se establecieron mediante la prueba de Chi-cuadrado, determinando la prueba  $p$  de significación estadística para valores  $<0,05$ . Para el estudio de riesgo de muerte asociado a la DM se utilizaron dos tipos de análisis:

- Bivariantes: se utilizó el método de Kaplan-Meier, para poder estimar el tiempo promedio de supervivencia y sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Mediante el estadístico Log-Rank test se determinó la igualdad o no de las distribuciones de supervivencia.
- Multivariados: se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox con la diabetes referida como variable independiente y ajustada por el resto de variables que pudieran ser confusoras. Se estimó el riesgo de mortalidad asociado a DM mediante la Hazard Ratio (HR) con un nivel de significación del 95% y sus respectivos IC.

## **RESULTADOS**

De los 5278 pacientes cribados, 2238 (42,4%) eran hombres y 3040 (57,6%) mujeres. La edad media de la población fue de 74,31 años (DE 6,97). Para el análisis los sujetos fueron clasificados en 5 grupos de edad por quinquenios: 65-69 años (31,2%), 70-74 años (26,7%), 75-79 años (18,2%), 80-84 años (14%) y 85 años y más (9,9%). De los pacientes analizados, 840 fueron diabéticos, siendo la prevalencia de diabetes del 16,8%, IC 95% (15,8-17,9). La prevalencia de diabetes fue significativamente mayor en mujeres respecto a hombres [18,5% (IC 95% (17,1-20) vs 14,5% IC 95% (13,1-16,1);  $p<0,001$ ]. La edad media de los pacientes diabéticos fue de 73,98 años (DE 6,76).

Las patologías que se asociaron de forma significativa a la diabetes fueron: HTA, hipercolesterolemia, ictus, artrosis, cataratas, problemas visuales, problemas nerviosos, sordera, problemas de circulación, varices y síntomas depresivos.

Tan sólo en 16 sujetos de los 5278 participantes que formaban la cohorte no se pudo determinar el estado vital. En los 840 diabéticos sí se pudo determinar su estado vital. El tiempo máximo de seguimiento de la cohorte fue de 13 años.

La mortalidad en la población diabética fue significativamente mayor que en la población no diabética (60,4% vs 48,3%;  $p<0,001$ ). Analizado por sexo, la mortalidad fue significativamente mayor en hombres respecto a mujeres, tanto en población no diabética como en población diabética (57,7% vs 41%;  $p<0,001$  y 68,8% vs 55,6%;  $p<0,001$ , respectivamente).

La proporción de riesgo atribuible (PAR%) de la DM para toda la cohorte fue del 4,05%.

El tiempo medio de supervivencia fue significativamente mayor en la población no diabética respecto a la población diabética [10,15 años IC 95% (10,02-10,28) vs 9,04 años IC 95% (8,73-9,35)].

El tiempo promedio de supervivencia de las mujeres fue significativamente mayor respecto a los hombres, tanto en población diabética [9,52 años IC 95% (9,14-9,90) vs 8,18 años IC 95% (7,67-8,69);  $p < 0,001$ ] como en población no diabética [10,74 años IC 95% (10,58-10,91) vs 9,37 años IC 95% (9,16-9,58);  $p < 0,001$ ]. Se clasificó la duración de la DM en  $<10$  años y  $>10$  años de evolución, sin encontrar diferencias significativas en el tiempo medio de supervivencia en ambos grupos. Todos los análisis se realizaron también a los 5 y 10 años de seguimiento para asegurar la calidad en las mediciones y descartar la influencia de otros factores.

Se construyó un modelo definitivo de regresión de Cox para calcular el riesgo de muerte en diabéticos, ajustado por factores sociodemográficos (grupos de edad, sexo, años de estudio, estado de salud), FRCV (HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, cardiopatía, IMC), comorbilidad (EPOC, deterioro cognitivo, fractura de cadera), situación funcional, polifarmacia, horas de sueño y actividad física. El riesgo de mortalidad se incrementó de forma significativa en la población diabética en un 50% [HR 1,50 IC 95% (1,32-1,72);  $p < 0,001$ ]. Se realizaron subanálisis con todas las variables del modelo final que adquirirían significación estadística, estratificado por sexo y subdividido por grupos de edad y sexo. La diabetes aumentó significativamente el riesgo de muerte tanto en hombres como en mujeres, siendo ese riesgo mayor en



mujeres que en hombres [HR 1,74 IC 95% (1,42-2,07) vs HR 1,37 IC 95% (1,13-1,65). El exceso de riesgo se mantenía en todos los grupos de edad, aunque en el caso de los hombres fue mayor en el grupo de 75-79 años [HR 2,15 IC 95% (1,33-3,47)] y en el caso de las mujeres en el grupo de 65-69 años [HR 2,89 IC 95% (1,79-4,65)].

## **DISCUSIÓN**

La prevalencia de DM en nuestro estudio fue del 16,8%, cifra muy similar a la de los estudios nacionales de *Sánchez Martínez et al., 2014* (16,1%) y de *Regidor et al., 2012* (16,6%), ambos con una población de estudio similar. Otros estudios internacionales han encontrado cifras de prevalencia superiores a las de nuestro estudio: 17,1% (*Lipscombe et al., 2007*) en adultos mayores de 50 años y 17,7% (*Cowie et al., 2010*) en población mayor de 65 años. Estas ligeras diferencias pueden ser explicadas en parte por existir una mayor probabilidad de contar con factores predisponentes para el desarrollo de DM tipo 2 en esas poblaciones, como ausencia de dieta mediterránea, obesidad en aumento en la población estadounidense, etc.

Todos los estudios publicados describen la pérdida de años de vida atribuibles a la diabetes (*Barnett et al., 2006; Regidor et al., 2012; Nwaneri et al., 2013; Sánchez Martínez et al., 2014*). En nuestros datos la supervivencia de las mujeres diabéticas fue significativamente mayor que la de los hombres diabéticos [9,52 años IC 95% (9,14-9,90) vs 8,18 años IC 95% (7,67-8,69)], aunque la pérdida de años de vida a los 13 años de seguimiento en población diabética respecto a no diabética fue de 1,11 años, cifras menores que las observadas por otros estudios nacionales (*Rosado Martín et al., 2012; Sánchez*

*Martínez et al., 2014*). En nuestro estudio la duración de la diabetes no influyó de forma significativa en la supervivencia.

La literatura acerca de la influencia de la DM tipo 2 sobre la mortalidad en ancianos es muy heterogénea (*Fagot-Campagna et al., 2005; Barnett et al., 2006; Nwaneri et al., 2013*), siendo escasos los estudios nacionales relacionados con este aspecto. En nuestros resultados, acorde con los estudios citados anteriormente, la diabetes aumenta el riesgo de muerte en la población anciana, si bien ese exceso de riesgo es mayor en mujeres respecto a hombres, hecho observado en diversos estudios (*Gregg et al., 2009; Preiss et al., 2009; Barnett et al., 2013; Ballotari et al., 2015*). La mortalidad asociada a la DM tipo 2 tiene mayor impacto a edades más tempranas que la documentada en sujetos más mayores (*Geiss et al., 2005*). Así, los sujetos diabéticos diagnosticados en la vejez forman un grupo particular y heterogéneo.

Por otra parte, no todos los FRCV se asocian a un exceso de mortalidad. Éste es el caso de la obesidad y la hipercolesterolemia, que en nuestros resultados se asociaron con un menor riesgo de mortalidad, hecho que se ha observado en otros estudios sobre población anciana (*Zoppini et al., 2003; Regidor et al., 2012; Perotto et al., 2013 y Volpato et al., 2001; Newson et al., 2011; Takata et al., 2014*).

## **CONCLUSIONES**

- La diabetes se asocia a un aumento de mortalidad por todas las causas, independientemente de la edad y del sexo.
- En nuestro estudio, las mujeres diabéticas presentaron un tiempo promedio de supervivencia superior a los hombres diabéticos.

- En nuestros resultados, la duración de la diabetes no influye de forma significativa en la supervivencia.
- Los factores de riesgo tradicionales como HTA, hipercolesterolemia, obesidad o cardiopatía, no aumentaron de forma importante el riesgo de mortalidad en diabéticos.
- De forma global, las mujeres presentan mayor riesgo de mortalidad que los hombres diabéticos.
- La PAR% de la diabetes en toda la cohorte fue del 4,05%.





## **XI. SUMMARY**



## **INTRODUCTION**

Spain has become a rapidly aging society. Knowledge of their health and of their chronic diseases is becoming increasingly important, since these diseases are important part of the burden of disease and mortality (*Pluga y Abellán 2003; López et al., 2006*).

This group of population is particular, with own and features special, as high levels of disability, frailty, functional status, comorbidity companion, and the high prevalence of certain chronic diseases, notably type 2 diabetes mellitus (*Landman et al., 2010*). The diabetes mellitus is the fifth disease more prevalent in the elderly, constituting the most common endocrine disease and one of the main health problems in this population group (*King et al., 1998; Meneilly, 2006; Zarowitz et al., 2006; Rizvi, 2007; International Diabetes Federation, 2013*).

Mortality and survival of an illness are two of the most important indicators of public health, whose information is used as an instrument of health planning, in order to determine the implementation of new measures of prevention of treatment (*Villarejo Galende, 2012*).

Studies of mortality and diabetes in the elderly, being rare in our country and are not very numerous.

The objectives of this study have been analyzing the all cause mortality in patients with diabetes, in a study of prospective, longitudinal, based on the census, the center of Spain, during a follow-up period of 13 years, to know the survival as well as sociodemographic characteristics and investigate factors related to mortality and diabetes in this group of elderly patients.



## **POPULATION AND METHODS**

The NEDICES cohort survey is a population census-based aimed at detecting age-associated neurological disorders in people aged 65 and over, with two types of objectives, neurological and general (*Morales et al., 2004; Bermejo et al., 2007*).

We evaluated the presence of diabetes mellitus using a specific questionnaire.

The geographic areas chosen are: Las Margaritas (greater Madrid), Lista (central Madrid) and agriculture zone of Arévalo county. These areas had sufficient differences in social structures to allow the study of elderly samples with different lifestyles and risk factors, and represent a broad spectrum of current social and economic conditions in Spain. Initially letters explaining the participants. Of these, 5914 were deemed eligible for screening, however only 5278 persons (89,2%) were actually screened.

The study had two phases: in the phase I (screening) to the entire eligible population survey and only possible cases with positive screening for studied neurological diseases are studied in phase II (from diagnosis of disease) and is carried out a diagnosis. This phase was carried out by the team of neurologists of the study.

Both chronic diseases, cardiovascular diseases and cardiovascular risk factors which included diabetes mellitus type 2, were collected in a self report diagnosis.

The mortality data were collected from the day of the interview until December 31<sup>th</sup>, 2007. The study has been developed by the team of Neuroepidemiology

of the University Hospital 12 of October in Madrid, and has been funded by various public and private entities.

### **STATISTICAL ANALYSIS**

The descriptive analysis is expressed in proportions and means with standard deviation (SD). The distribution of categorical variables were compared through contingency tables and the differences were established by the test of Chi-square, determining the test of statistical significance values  $p < 0,05$ . Two types of analysis were used in the study of risk of death associated with diabetes. We used the Kaplan Meier method to calculate mean survival times in each group and the Log Rank tests were performed in order to evaluate the significance of the difference between survival curves for the diabetic patients. The Cox proportional hazards model was used with diabetes referred to as independent variable and adjusted by the other variables that could be confounding. It was estimated the risk of mortality associated with diabetes through the Hazard Ratio (HR) with a level of significance of 95% and their respective 95% confidence intervals (CI).

### **RESULTS**

5278 screening patients, 2238 (42,4%) were men and 3040 (57,6%) were women. The mean age of the population was 74,31 years (SD 6,97).

Analysis the subject were classified into 5 age groups by five years periods: 65-69 years (31,2%), 70-74 years (26,7%), 75-79 years (18,2%), 80-84 years (14%) and 85 years and older (9,9%).

Of the patients analyzed, 840 were diabetic, as the prevalence of diabetes of 16,8% [95% CI (15,8-17,9)]. The prevalence of diabetes was significantly higher

in women respect to men [18,5% 95% CI (17,1-20) vs 14,5% 95% CI (13,1-16,1);  $p<0,001$ ]. The mean age of diabetic patients was 73,98 years (SD 6,76).

The pathologies associated with of a significant diabetes were: hypertension, high cholesterol, stroke, arthritis, cataracts, vision problems, deafness, problems of circulation, varicose vein and depressive symptoms.

The maximum time of follow up of the cohort was 13 years old.

Mortality in the diabetic population was significantly higher than in the healthy population (60,4% vs 48,3%;  $p<0,001$ ). Analysed by sex, the mortality was significantly higher in men with respect to women, both in the healthy population as in the diabetic population (57,7% vs 41%;  $p<0,001$  and 68,8% vs 55,6%;  $p<0,001$  respectively). The proportion of attributable risk (PAR %) of DM for all cohort was 4,05%.

Kaplan Meier curves showed a mean survival time significantly greater in the non diabetic population regarding the diabetic population [(10,15 years 95% CI (10,02-10,28) vs 9,04 years 95% CI (8,73-9,35)]. The mean time of survival of women was significantly higher with respect to men, both in diabetic population [9,52 years 95% CI (9,14-9,90) vs 8,18 years 95% CI (7,67-8,69);  $p<0,001$ ] as in non diabetic population [10,74 years 95% CI (10,58-10,91) vs 9,37 years 95% CI (9,16-9,58);  $p<0,001$ ].

The duration of the diabetes was classified in less than 10 years and more than 10 years of evolution, without finding significant differences in the mean survival in both groups.

All analyses were also performed to 5 to 10 years of follow up to ensure the quality of measurements and rule out the influence of the other factors.

A definitive Cox regression model was built to calculate the risk of death in diabetics, adjusted by factors socio-demographic (age, gender, subjective health), cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, smoking, heart disease, body mass index), comorbidity (chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, fracture of hip), functional status, polypharmacy, hours of sleep and physical activity.

The risk of mortality increased significantly in diabetic population by 50% [HR 1,50 95% CI (1,32-1,72);  $p < 0,001$ ]. They were sub-analysis with all the variables of the final model that gained significance statistical, stratified by sex and subdivided by age group and sex. Diabetes significantly increased the risk of death in men as in women, being this risk higher in women than in men [HR 1,74 95% CI (1,42-2,07) vs HR 1,37 95% CI (1,13-1,65)]. The excess risk was maintained in all age groups, although it was higher in the age group 75-79 years for men [HR 2,15 95% CI (1,33-3,47)] and in the case of the women in the 65-69 age group [HR 2,89 95% CI (1,79-4,65)].

## **DISCUSSION**

The prevalence of diabetes in our study was 16,8%, a figure very similar to the national studies of *Sánchez Martínez et al., 2014* (16,1%) and *Regidor et al., 2012* (16,6%). Other international studies have found prevalence figures higher than the one of our study: 17,1% (*Lipscombe et al., 2007*) and 17,7% (*Cowie et al., 2010*). These differences can be explained in part because there is one greater likelihood of having risk factors for the development of diabetes mellitus type 2 in these populations, as the absence of mediterranean diet, obesity on the rise in the US population, etc. All published studies describe the

loss of years of life attributable to diabetes (*Barnett et al., 2006; Regidor et al., 2012; Nwaneri et al., 2013; Sánchez Martínez et al., 2014*).

In our data, the survival of diabetic women was significantly higher than diabetic men, although the loss of years of life to the 13 years of monitoring in diabetic population regarding non diabetic was 1,1 years, figures lower than those observed by other national studies (*Rosado Martín et al., 2012; Sánchez Martínez et al., 2014*). In our study the duration of diabetes did not influence of the DM type 2 on mortality. In the elderly is very heterogeneous being scarce national studies related to this aspect (*Fagot-Campagna et al., 2005; Barnett et al., 2006; Nwaneri et al., 2013*). Our results, in accordance with the above mentioned studies, diabetes increases the risk of death in the elderly population, while that excess risk is higher in women with respect to men, made observed in different studies (*Gregg et al., 2009; Preiss et al., 2009., Barnett et al., 2010; Ballotari et al., 2015*). The mortality rate associated with DM type 2 has greater impact at younger ages than the documented in older subjects (*Geiss et al., 2005*). Thus, diabetic patients diagnosed in the elderly form a group distinct and heterogeneous.

On the other hand, not all cardiovascular risk factors are associated with excess mortality. This is the case of obesity and hypercholesterolemia, that our results were associated with a lower risk of mortality, which has been observed in other studies of elderly population (*Zoppini et al., 2003; Regidor et al., 2012; Perotto et al., 2013 y Volpato et al., 2001; Newson et al., 2011; Takata et al., 2014*).

## **CONCLUSIONS**

- The diabetes associated with an increase in all cause mortality, regardless of age and sex.

- In our study, diabetic women had an average time of survival greater than diabetic men.
- In our results, the duration of diabetes does not affect significantly the survival.
- Traditional risk factors such as hypertension, hypercholesterolemia, obesity or heart disease, did not significantly increase mortality risk in diabetic.
- Globally, women have higher risk of mortality than diabetic men.
- The PAR % of diabetes in all of the cohort was 4,05%.

